

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

ANNÉE 1970

N° 571

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Guy SAMAMA

Né le 14 Septembre 1943 à Tunis (TUNISIE)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

1970

HÉPATOSE GRAVIDIQUE

Président : Monsieur Charles DEBRAY Professeur.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

ANNÉE 1970

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Guy SAMAMA

Né le 14 Septembre 1943 à Tunis (TUNISIE)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

1970

HÉPATOSE GRAVIDIQUE

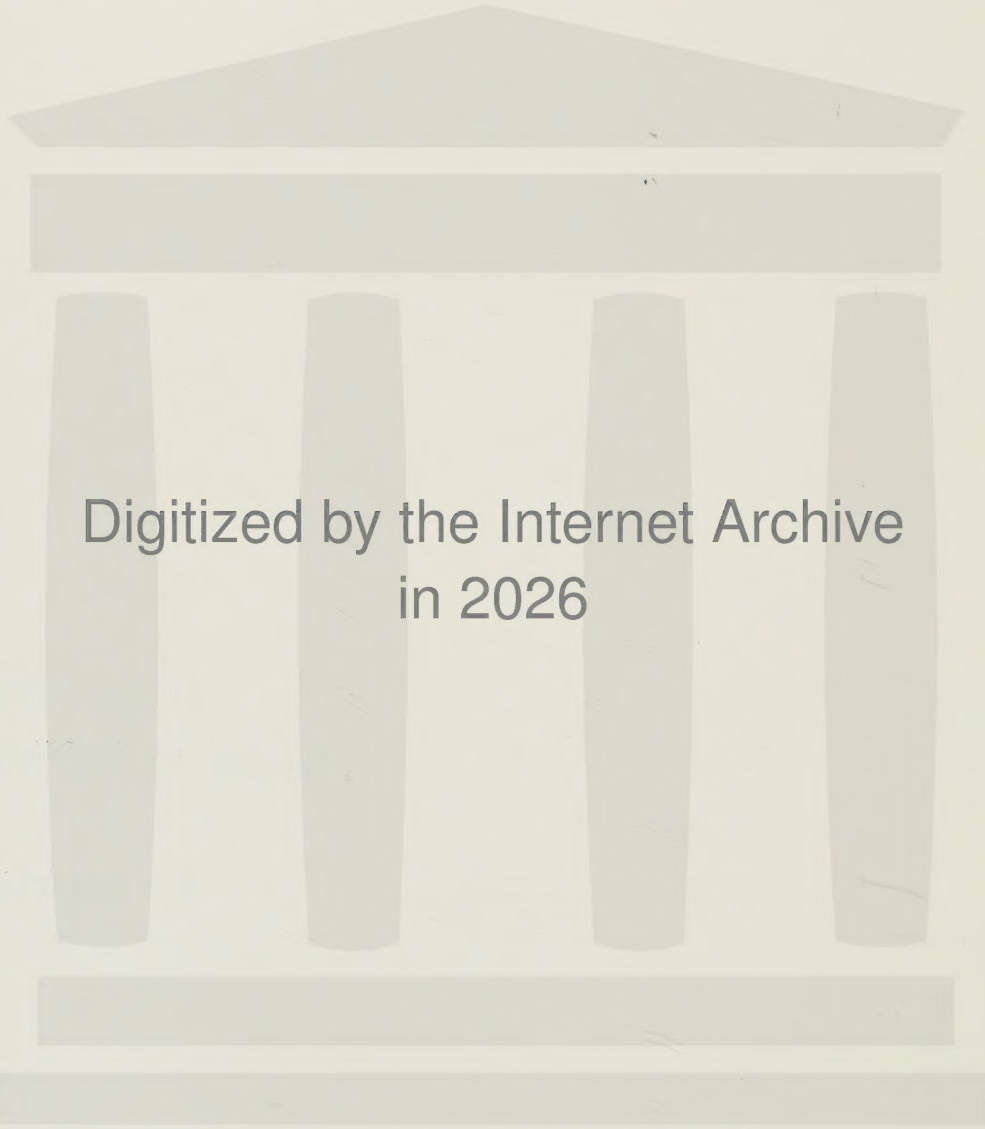
Président : Monsieur Charles DEBRAY Professeur.



A Monsieur le
Professeur Charles DEBRAY
Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence de notre thèse
Nos remerciements respectueux

A mon Père
Par qui et pour qui

In memoriam



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551624_0041

A ma femme

Sans laquelle rien n'est pareil

A mon fils

mon espoir

A ma mère

ma tendresse

A mes frères et soeurs

A mes beaux-parents

mon affectueuse reconnaissance

A Monsieur le Professeur

Jean RISTELHUEBER

qui nous a accueilli dans son service
nous a inspiré le sujet de cette thèse
nous a enseigné par l'exemple une certaine éthique

En témoignage
de notre grande reconnaissance
et de notre profond respect
pour l'homme et le Patron

A Monsieur le Docteur GUILLAUMIN
qui nous a aidé de ses conseils

A Monsieur le Professeur RENAULT
qui nous a apporté l'aide de son laboratoire

Nos remerciements

A nos maîtres
Qui ont participé notre formation
Messieurs les Docteurs
DUFOURMENTEL
LESOBRE
SCHWOB
KAPLAN
RYCKEWAERT
GUILLAUMIN
RENNONNET
RISTELHUEBER

Nos remerciements pour leur enseignement

SOMMAIRE

Introduction	page 1
I - Influence de la grossesse sur le foie en dehors de toute complication . .	4
II - A propos de trois observations d'hépatose gravidique.	25
III - Hépatose gravidique	51
IV - Hypothèses physiopathologiques de l'hépatose gravidique	91
Conclusion	106
Annexes	109
Bibliographie	120

INTRODUCTION

Isolée tardivement du contexte des ictères de la grossesse, l'hépatose gravidique demeure une affection peu fréquente mais actuellement bien connue.

Son tableau clinique, codifié par les observations publiées dans la littérature, est suffisamment net pour en faire une affection facile à différencier, le plus souvent des autres ictères survenant chez la femme enceinte, qu'il s'agisse d'ictère coïncidant avec la grossesse ou d'ictère dont la survenue est liée à l'état de gravidité.

Cependant, si l'aspect clinique et évolutif de la maladie est bien connu, les divers auteurs en sont réduits aux hypothèses quant à sa physiopathologie.

L'apparition, depuis l'utilisation massive des contraceptifs oraux, d'ictères de type cholostatique qui, en bien des points, ressemblent aux ictères des hépatoses gravidiques, éclaire d'un jour nouveau la pathogénie de la maladie, ce d'autant qu'une femme ayant fait une hépatose gravidique est particulièrement sensible au risque cholostatique des contraceptifs oraux.

A propos de trois observations personnelles, deux concernant des hépatoses gravidiques et une un ictère cholostatif au Lyndiol, nous nous proposons une étude de cette hépatose gravidique.

Notre travail comportera trois grands chapitres

- 1) l'étude du foie et des fonctions hépatiques au cours de la grossesse normale pour tenter d'y découvrir des facteurs annonciateurs de l'hépatose.
- 2) l'hépatose gravidique, tableau clinique et évolution à propos de trois cas personnels.

- 3) Hypothèses physiopathologiques quant à la nature de l'affection, notamment ses rapports avec l'ictère cholestatique des contraceptifs oraux et les conclusions que l'on peut en tirer.

INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR LE FOIE
EN DEHORS DE TOUTE COMPLICATION

Cela revient en fait à poser la question :
la cholémie gravidique a-t-elle une réalité physiologique ?

Il nous apparaît de toute façon important de rappeler sommairement la physiologie hépatique au cours des grossesses normales car les résultats des tests de fonctionnement hépatique sont différents chez la femme enceinte.

Ce sont ces valeurs dont il faudra tenir compte lors de la discussion de l'hépatose gravidique et non des chiffres donnés habituellement pour l'homme ou la femme non gravide.

1. Aspects histologiques du foie de la femme gravide

Certains auteurs ont cru pouvoir décrire (Hofbaner et Opitz) des altérations hépatiques spécifiques qui, selon eux, leur permettaient de porter à tout coup le diagnostic de grossesse sur de simples coupes du foie.

En fait, ces constatations faites sur des fragments hépatiques prélevés post mortem, ont été infirmées par les auteurs pratiquant des ponction-biopsies de foie sur femmes vivantes.

Actuellement, et compte tenu des moyens techniques utilisés (ponction-biopsie et microscope optique), on s'entend pour affirmer l'intégrité histologique du parenchyme hépatique de la femme gravide.

2. Les fonctions d'épuration

2.1 Le_choléstérol_total

De nombreux auteurs ont mis en évidence une élévation de la cholestérolémie totale au cours d'une grossesse normale.

2.1.1 Dieckmann et Wegner ont rapporté les taux de cholestérol suivants, exprimés en mg % en fonction de l'âge de la grossesse :

<u>Semaines de gestation</u>	<u>mg de cholestérol total %</u>
10-15	113-427
26-35	181-335
36-terme	137-525

2.1.2 Pour Gardner et Gainsborough, le taux maximum du cholestérol est atteint à la trentième semaine de gestation, après quoi il diminue avant l'accouchement.

2.1.3 Pour Popper et Schaffner, l'hypercholestérolémie survient dans le troisième trimestre de la grossesse. Ils évaluent l'élévation de la cholestérolémie totale à des pourcentages allant de 10 à 50 % de la valeur de base.

2.1.4 Howard J. Wetstone et coll. ont étudié les fonctions hépatiques de 600 femmes gestantes normales. (voir graphique en annexe 1)

2.1.4.1 Définition de la femme gestante normale :

- pas d'antécédent notable
- grossesse se déroulant sans manifestation particulière, indemne d'hypertension artérielle, oedème, prise de poids anormale, protéinurie significative.

2.1.4.2 Ce moyennant quoi, les auteurs ont relevé les résultats qui sont résumés dans le tableau suivant :

âge de la gros.	nb de cas	val. moy.	chiffres	nb > 300 mg %	nb > 400 mg %
1er trim.	9	173 mg %	134-238	0	0
2ème tr.	10	239	158-284	0	0
3e tr.	11	310	214-435	6	1
travail	69	350	214-555	51	17

Les limites normales étant fixées entre 150 et 300 mg %

2.1.5 Pour Ruth D. Mc Mair et Richard V. Jaynes le pic d'hypercholestérolémie se trouve à la 30ème semaine. Leur pointage portant sur les femmes dont la cholestérolémie totale dépasse 250 mg % révèle que :

- dans les trois premiers mois, aucune femme ne se range dans cette catégorie
- au 4ème mois : 9 cas
- au 5ème mois : 19 cas
- au 6ème mois : 53 cas
- au 7ème mois : 55 cas
- au 8ème mois : 57 cas
- à terme : 21 cas.

2.2 Le_cholestérol_estérifié_

Les modifications du cholestérol estérifié ont été diversement appréciées par les auteurs.

2.2.1 Pour Cantarow et Trumper, l'augmentation moyenne du cholestérol libre au cours de la grossesse est de l'ordre de 25 %, tandis que la fraction estérifiée

augmente de 5 %.

2.2.2 A l'inverse, pour Blood et Kundson, la fraction estérifiée subit une augmentation plus importante que la fraction libre.

2.2.3 Boyd de son côté, a rapporté des fractions d'estérification normale à terme.

2.2.4 Gardner et Gainsborough ont affirmé qu'au cours de la grossesse, seul le cholestérol libre augmentait tandis que la fraction estérifiée, au contraire, diminuait.

2.2.5 Pour Howard J. Wetstone et coll. le rapport d'estérification demeure normal tout au long de la grossesse, compris entre 65 et 71 % comme le montre le tableau :

âge gross.	nb de cas	val. $\frac{E}{T}$ %	val. extrêmes	nb cas 65 %
1er trim.	9	71	63 - 75	1
2ème trim.	10	65	47 - 75	3
3ème trim.	11	71	67 - 75	0
travail.	25	69	62 - 74	2

2.3 Conclusion à l'étude du cholestérol

Malgré quelques divergences mineures portant sur les valeurs exprimées par les différents auteurs, on peut conclure qu'au cours de la grossesse apparaît une hypercholestérolémie avec conservation du rapport d'estérification dont le maximum se situe en fin de grossesse.

2.4. Le Thymol test

2.4.1 Pour Lichtman le test au Thymol apparaît perturbé dans 15 % des grossesses normales.

2.4.2 Dieckmann donne au Thymol test les valeurs moyennes suivantes :

- 3,1 unités au cours du 1er trimestre
- 2,7 unités au cours du second
- 2,9 unités au cours du troisième

2.4.3 Wetstone et La Motte considèrent les valeurs du Thymol test chez la femme enceinte comme normales, n'ayant découvert que 4 fois sur 26 un taux supérieur à 4 unités, le taux maximum étant de 5,7 unités.

2.5 Birilubine libre et conjuguée

Il n'est pas rare de rencontrer une hyperbilirubinémie dans les derniers mois d'une grossesse normale.

En considérant comme normaux des taux de $1\text{mg \%}$ de Birilubine totale, la fréquence de l'hyperbilirubinémie a été diversement appréciée par les auteurs :

2.5.1 Pour Dieckmann et coll. par ex. qui étudièrent 85 grossesses normales :

- 8 % des bilirubinémies sont anormales pendant le premier trimestre de la gestation
- 15 % au cours du 2ème trimestre
- 20 % au cours du 3ème trimestre

2.5.2 Lichtman par contre, ne trouve d'hyperbilirubinémie que dans 8 % des cas

2.5.3 A l'inverse Nelson rapporte 37 hyperbilirubinémies sur 40 grossesses étudiées.

2.5.4. WETSTONE quant à lui, n'a rapporté aucun cas d'hyperbilirubinémie comme le montre le tableau suivant

âge de la grossesse	nb de cas	bilirub. tot.	val.extr.
1er trimestre	10	0,5 mg %	0,1-0,9
2ème trim.	10	0,5	0,1-0,7
3ème trim.	11	0,5	0,3-0,9
travail	25	0,5	0,3-0,9

2.5.5. Mac Nair et Jaynes dans une importante étude portant sur 564 cas, n'a observé une bilirubinémie totale supérieure à 1 mg % que 24 fois.

Ils n'ont trouvé aucun taux égal ou supérieur à 2 mg %. Pas plus que l'hyperbilirubinémie, ils n'ont pu mettre en évidence de modification significative de taux en fonction de l'âge de la grossesse.

2.5.6. Conclusion à l'étude de la bilirubinémie

La plupart des auteurs montrent que la bilirubinémie totale demeure normale tout au long de la grossesse.

Pour ceux qui-considèrent qu'il existe une hyperbilirubinémie en fin de grossesse dans un certain nombre de cas, il apparaît de toute façon que cette majoration des taux est très modérée.

Enfin, Lathe et Walker ont cru pouvoir affirmer qu'il existait, dans le sang de la femme enceinte, une substance susceptible d'inhiber la conjugaison de la bilirubine.

2.6. Sels biliaires

Ont été étudiés par de nombreux auteurs, notamment par Bucle qui note leur présence dans les urines des femmes en fin de gestation 90 fois sur 100 environ

2.7. Urobilinurie

Comme les sels biliaires, est souvent notée en fin de gestation.

2.8. Elimination de la Brome- Sulfone- Phtaléine.

Tindall et Beazley dans une remarquable étude

ont mis en évidence les modifications de la courbe de rétention de la BSP en fonction de l'âge de la grossesse, comparativement à la courbe de rétention d'une femme non gestante.

2.8.1. Grossesse de 10 semaines (diagramme 3)

Dans les premières vingt minutes qui suivent l'injection de 300 µg de BSP, la concentration de BSP dans le sang de la femme gestante est moins élevée que dans celui de la femme non gravide.

Cette tendance s'inverse pour des mesures plus tardives :

à 45 minutes, le taux de rétention est de 2 à 8 % pour la femme enceinte contre 1 à 8 % pour la femme non gravide.
- à 60 mn, le taux de rétention est de 1 à 6 % pour la femme enceinte contre 1 à 3 % pour la femme non enceinte.

Quoi qu'il en soit, ces valeurs demeurent dans des limites normales.

2.8.2 Grossesse de 38 semaines (diagramme 4)

La comparaison entre les courbes de rétention de B.S.P. faites pour la même femme à la 38ème semaine de

gestation d'une part et au cinquième jour du post partum d'autre part, montre que, sauf pour les toutes premières minutes, les taux de rétention les plus élevés se rencontrent au cours de la gestation. Néanmoins, taux plus élevés ne signifiant pas à tout coup taux anormaux, le pourcentage de rétention à 45 et 60 minutes reste chez la femme enceinte de 38 semaines dans les limites de la normale (figure 4)

2.8.3 Conclusion à l'étude de la BSP

Si l'état de gravidité modifie l'aspect de la courbe de rétention de la Brome Sulfone Phtaléïne, il ne semble pas toutefois que la rétention de cette substance soit anormale pendant une grossesse normale.

On notera d'ailleurs sur la figure 4 les aspects fondamentalement différents de la courbe de rétention chez une femme enceinte de 38 semaines atteinte d'ictère lithiasique comparativement à la courbe d'une femme enceinte de 38 semaines mais normale.

2.9 Protéines sériques

2.9.1. Au cours des gestations normales Dieckmann rapporte des albuminémies entre 2,9 et 4,3 grammes pour 100 et des globulinémies entre 2,3 et 3,8 g pour 100

2.9.2 Dieckmann et Wegner ont étudié la teneur en protéines du sérum des femmes enceintes en fonction de l'âge de la grossesse.

Ils ont trouvé les valeurs suivantes :

- 5,9 - 7,5 g % de la 10e à la 15e semaine
- 5,6 - 7,2 g % de la 26e à la 35 e semaine
- 5,7 - 7,3 g % de la 36e au travail.

2.9.3. Pour Cantarow et Trumper, l'albumine diminue au cours de la grossesse.

2.9.4. Mack et collaborateurs trouvent, au cours de la gestation la coexistence entre une diminution de l'albumine et une élévation des globulines. Plus précisément la chromatographie des protéines sériques a montré que :

- l'albumine diminue
 - α1 globuline
 - α2 globuline
 - β globuline
 - γ globuline diminue
- } augmentent

2.9.5. Pour Wetstone la protidémie diminue avec l'âge de la grossesse, les taux trouvés au troisième trimestre de la grossesse apparaissant inférieurs de 1g % à ceux trouvés au cours du premier trimestre.

Pour Wetstone, cette diminution est due aux 2/3 à la diminution de l'albumine et pour 1/3 à la diminution des globulines.

2.9.6. Conclusion à l'étude des protéines sériques

Tous les auteurs sont d'accord pour affirmer que la protidémie diminue au cours de la gestation, par diminution des albumine et γ globuline.

Cette diminution se fait malgré une augmentation concomittante des α_1 , α_2 et β globulines.

Les modifications de l'équilibre protidique sont importantes : on peut leur imputer l'augmentation de la vitesse de sédimentation et, pour certains, la perturbation des tests de floculation.

3. Test de Hanger

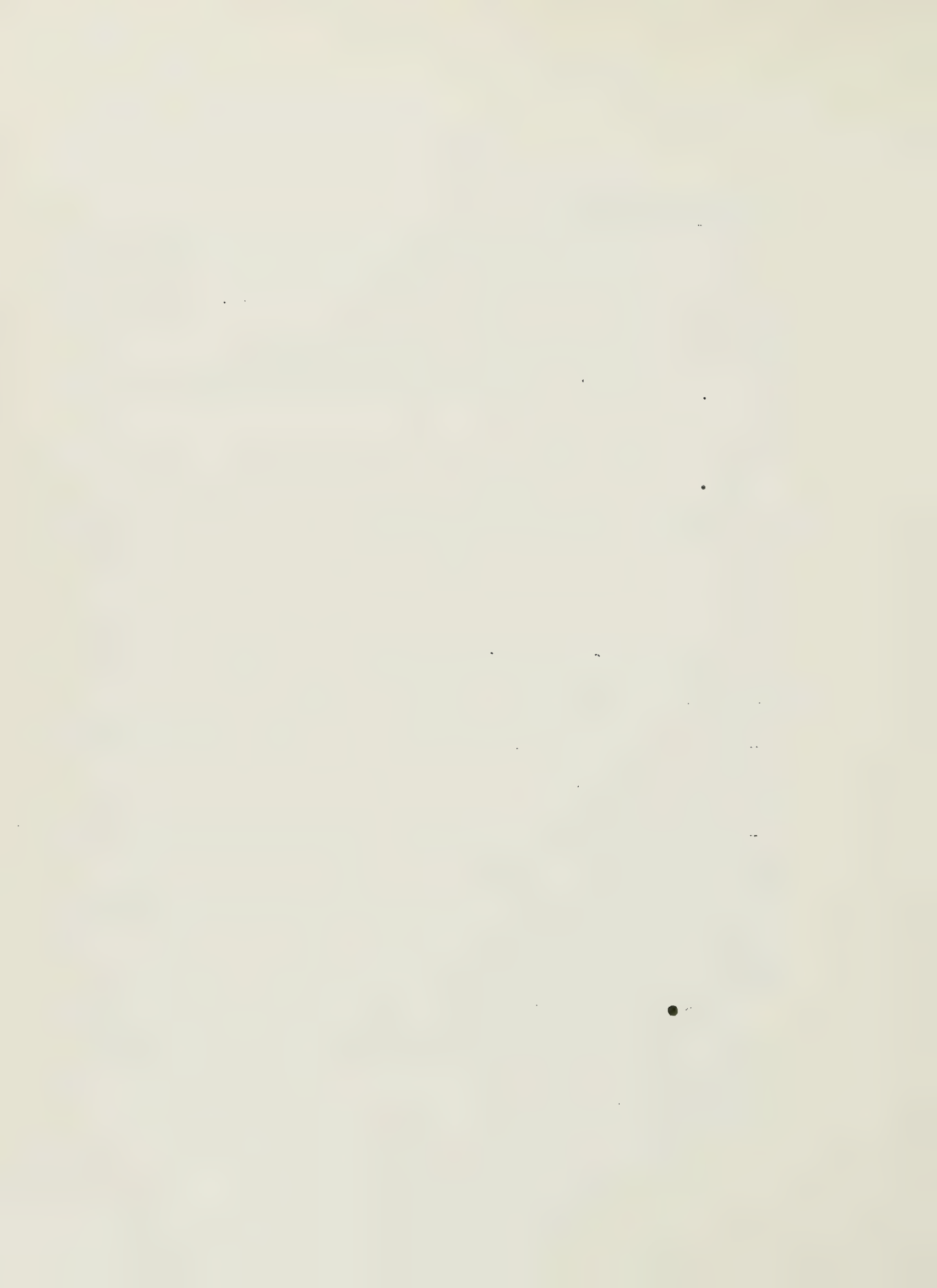
En considérant que un hanger à zéro ou une croix au bout de 48 heures est une valeur normale, et que deux croix constituent une valeur limite,

3.1 Lichtman trouve un hanger positif chez 22,5 % des femmes enceintes

3.2 SALON et Richman ont trouvé chez 23 des 65 grossesses normales étudiées un Hanger à deux croix ou plus à terme. Parmi celles-ci, 13 avaient un Hanger à trois croix ou plus.

3.3 Wetstone rapporte les résultats qui sont résumés dans le tableau n° 5. D'où il ressort que :

- dans le premier trimestre, un seul hanger fut trouvé supérieur à 2 croix
- au cours du second trimestre, un seul Hanger fut également supérieur à 2 croix
- au cours du troisième trimestre, tous les résultats furent dans les limites de la normale
- au moment du travail, si aucun résultat n'atteignait trois croix, un nombre relativement élevé atteignait deux croix.



4. Les enzymes

Nous étudierons :

- l'activité cholinestérasique du sérum
- les transaminases
- les phosphatases alcalines

4.1 L'activité cholinestérasique

4.1.1 Tourtellotte et Odell, utilisant une méthode colorimétrique, ont montré que l'activité cholinestérasique diminuait avec la grossesse.

Ainsi ont-ils trouvé les valeurs moyennes suivantes . :

- 51,6 unités pour une étude portant sur 19 femmes non gestantes
- 41,5 unités pour une étude portant sur cinquante femmes gravides dont la plupart en étaient au troisième trimestre de leur gestation.

4.1.2 Pritchard a mis également en évidence une diminution de l'activité cholinestérasique en utilisant la méthode potentiométrique. Les résultats sont reportés dans le tableau n° 6.

Pritchard explique la décroissance de l'activité cholinestérasique sérique par l'hémodilution normale au cours de la gestation.

Cette interprétation semble corroborée par les recherches de Tourtellotte et Odell qui n'ont jamais pu mettre en évidence de substances activatrices ou inhibitrices.

4.1.3 Wetstone donne des résultats dont l'évolution est superposable à ceux des auteurs précités.

4.2 Les transaminases

Les auteurs n'ont pas trouvé de variation significative du taux des transaminases au cours des grossesses normales.

La seule anomalie a été relevée par Reichard qui trouve avec une certaine fréquence une élévation de transaminases S.G.O.T. au premier jour du post partum.

4.3 Phosphatases alcalines

Les phosphatases alcalines augmentent de façon importante au cours de la gestation.

4.3.1. Trente sept fois sur quarante, Capps a découvert une phosphatasémie alcaline supérieure à la normale

4.3.2 Wetstone et coll. confirment cette élévation qui est maximale au moment du travail.

Comme le montre le tableau n° 7 :

- 31 femmes sur 42 avaient une phosphatasémie alcaline supérieure à 5 unités Bodansky au cours du travail
- le taux maximum observé a été de 15 unités Bodansky.

4.3.3 Pour Mac Nair et Jaynes l'élévation des phosphatases alcalines apparaît dans le troisième trimestre de la grossesse :

- 6 % des femmes au 6e mois
- 26 % au 7e mois
- 42 % au cours du 8e mois

avaient une phosphatasémie alcaline supérieure à 5 unités Bodansky.

4.3.4. Conclusion à l'étude des phosphatases alcalines

Trois points apparaissent importants à souligner

4.3.4.1. Tous les auteurs sont d'accord pour dire que la phosphatasémie alcaline croît au cours de la grossesse.

4.3.4.2 Il faut noter la dissociation entre une bilirubinémie, le plus souvent normale, et une hyperphosphatasémie qui ne traduit nullement une obstruction biliaire

4.3.4.3. La plupart des auteurs pense, avec Cheynier que cette augmentation est en relation avec la mobilisation du calcium osseux maternel pour les besoins de la calcification du squelette foetal. Elle trouverait son origine au niveau du squelette maternel. (tableau récapitulatif n° 8)

5. La vésicule et les voies biliaires extrahépatiques

5.1 Le fonctionnement de la vésicule et des voies biliaires extra-hépatiques est perturbé dans le troisième trimestre de la gestation.

5.1.1. Retard à l'évacuation vésiculaire.

Gerdes et Boyden ont noté, à partir du deuxième trimestre de la grossesse, un retard à l'évacuation vésiculaire après repas gras. Ces troubles se normalisent dans le post partum

5.1.2 Modifications morphologiques de la vésicule

Dans 75 % des vérifications systématiques faites au cours de césariennes, Potter a noté que la vésicule était atone, distendue, globuleuse. La ponction ramène une bile visqueuse, goudron.

Ces modifications semblent être sous la dépendance de l'excès de production des hormones stéroïdes.

5.2 Rôle de la grossesse sur la lithogénèse vésiculaire

On sait que la lithiase biliaire est plus fréquente chez la femme que chez l'homme, et plus fréquente chez la multipare que chez la nullipare.

Néanmoins, Barnes signale la rareté des coliques hépatiques au cours de la grossesse, peut être en raison de l'atonie de la musculature biliaire.

6. Conclusion

Si les auteurs découvrent le plus souvent les mêmes modifications des différents tests au cours de la grossesse, ils divergent quant à l'explication physiopathologique faisant jouer pour les uns (Mac Nair et Jaynes) une hyperpression abdominale, pour d'autres (wetstone) une activation des métabolismes, pour expliquer par exemple, l'élévation isolée des phosphatases alcalines.

Pour Cheynies : "Si l'état de gravidité perturbe le résultat d'un certain nombre de tests hépatiques classiques, il n'est pas du tout certain que ces modifications répondent réellement à un dysfonctionnement du foie au cours des grossesses normales. Seul le fonctionnement de la vésicule et des voies biliaires extrahépatiques semble être notablement influencé par la gestation".

A. PROPOS DE TROIS OBSERVATIONS D'HEPATOSE GRAVIDIQUE

Nous résumerons trois observations personnelles d'hépatose gravidique.

Puis nous rappellerons le tableau de l'hépatose gravidique avec les principaux diagnostic différentiels, notamment avec les ictères cholostatiques médicamenteux, au sujet desquels nous décrirons une observation d'ictère au Lyndiol.

Enfin, nous étudierons les hypothèses physiopathologiques de la maladie.

OBSERVATION 1

Madame T. Jacqueline, institutrice, 25 ans, consulte à la maternité de l'Hôpital de Saint-Denis, le 29 octobre 1969, pour un dépassement du terme.

C'est au cours de cet examen que l'on découvre un subictère conjonctival.

Les antécédents de cette jeune femme sont les suivants :

Pau après son mariage, en 1965, apparition d'une amenorrhée primitive non gravidique qui donna lieu à de multiples explorations.

L'origine de cette aménorrhée fut découverte : il s'agissait d'une anovulation.

Un traitement au Clomiphène fut entrepris par deux fois, sans succès.

Cependant, en 1967, madame T. se trouve être enceinte.

Cette première gestation se passe bien, si l'on excepte deux éléments qui furent retrouvés à postériori au cours de la grossesse suivante :

- un prurit certain, au 8ème mois, durant quinze jours, et localisé aux membres inférieurs
- un subictère probable en fin de grossesse.

Néanmoins, un accouchement normal à terme clot cette gestation, la parturiente mettant au monde une fille bien portante de 2 880 g.

Nous ne possédons aucune donnée biologique relative aux manifestations de fin de grossesse.

L'accouchement a un heureux effet sur le fonctionnement ovarien car, de 1967 à 1969, madame T. voit ses cycles menstruels marqués par des menstruations normales.

En 1969, madame T. est de nouveau enceinte. Ses dernières règles normales étant du 10 janvier 1969,

le début de la gestation fixé au 24 janvier , l'accouchement fut prévu pour le 24 octobre de la même année.

C'est donc le 29 octobre que, devant un dépassement de terme probable, madame T. consulte à la maternité où l'on découvre un subictère conjonctival.

Interrogée, la patiente révèle également l'existence d'un prurit apparu en fin de grossesse, le prurit de la grossesse précédente, l'absence de tout antécédent hépatique.

La Bordet Wassermann était négatif.

Le groupe sanguin A Rh +

La radio pulmonaire normale.

Le 29.10.1969 :

1) l'examen clinique montrait :

- 33 cm de hauteur utérine

- une auscultation cardiaque foetale normale
- la femme sentait bien son foetus bouger, foetus dont la tête était en bas et le dos à gauche.
- le toucher vaginal révélait :
 - . un col long perméable à deux doigts
 - . une tête appliquée au détroit supérieur
 - . un segment inférieur non amplifié
 - . des membranes intactes
 - . un bassin normal
 - . des parties molles souples

2) le contenu utérin mettait en évidence

- un foetus de taille normale
- pas de point de Beclaro

3) Les frottis cervico-vaginaux notaient :

" cellules épithéliales de desquamation de type naviculaire et intermédiaire. Les cellules éosinophiles et pycnotiques représentent environ 3 à 4 % des cellules présentes".

Et en conclusion : Frottis de grossesse sans élément anormal.

Le 3.11.1969

En l'absence de modification de l'état, l'hospitalisation est décidée.

L'ictère conjonctival demeure, associé à un prurit, à une hypercoloration des urines et une décoloration modérée des selles.

Il n'existe ni fièvre, ni douleur de l'hypocondre droit, ni anorexie, ni céphalées, ni myalgie.

Sommaire toute, madame T. est en parfait état à l'exception d'un syndrome rétentionnel modéré et de la probabilité d'un dépassement de terme. A cette date :

- l'amnioscopie trouve un liquide clair
- le sérodiagnostic de la rubéole fait en raison de la possibilité de contagion au troisième et au sixième mois de la grossesse rapporte des taux stables à 1/80 à 2 examens successifs.

Madame T. reçoit néanmoins 3 injections de γ globulines. Le laboratoire confirme le syndrome rétentionnel :

- Bilirubine directe : 4 mg
- Bilirubine indirecte : 8 mg
- Bilirubine totale : 12 mg

Les transaminases sont à 51,5 unités, tant pour les SGOT que pour les S.G.P.T.

La numération formule sanguine révèle :

- hémoglobine : 13,20 g/l
- Globules rouges : 4 600 000
- valeur globulaire : 32 %
- globules blancs : 11 000
 - . polynucléaires neutrophiles : 85
 - . " éosinophiles : 1
 - . " basophiles : 0
 - . monocytes : 3
 - . lymphocytes : 11

L'étude hormonale montre :

- volume urinaire : 1300 ml/ 24 H
- créatinine : 1,18 g / 24 H
- oestriol : 40 800 µg/ 24 H, c'est-à-dire un taux s'inscrivant dans les limites normales d'une grossesse à terme.
- le taux de prothrombine est à 87 %
- l'urée sanguine est à 0,30 g /l
- la glycémie à 0,90 g/l

Le 6.11.69

Alors que l'état obstétrical paraît stationnaire, on note une diminution de l'ictère et de la coloration urinaire.

Le 8.11.69

Les premières contractions utérines se produisent avec 15 jours de retard sur le terme théorique. Après une rupture artificielle des membranes, qui laisse échapper un liquide très teinté, la dilatation se fait rapidement, la descente et la rotation suivent, tandis que l'on note plusieurs épisodes de bradycardie à 90. 100 par minute.

De cet accouchement naît un enfant de sexe masculin, Apgar à 8, pesant 3 610 g, mesurant 51 cm, un peu infiltré, à gros foie, présentant quelques risques de post maturité.

La suite se passe simplement :

1) la délivrance :

- décollement du placenta en 10 mn
- poids du placenta : 720 g
- aspect : nombreuses zones calcifiées

2) Pertes sanguines

- 500 cc avant la délivrance
- pas noté : après la délivrance.

Le 9.11.69

Le lendemain, tout est normal du point de vue obstétrical et la régression de l'ictère, débutée avant l'accouchement, se poursuit. Le prurit diminue nettement d'intensité.

Le 16.11.69 , c'est-à-dire 8 jours après l'accouchement

1) cliniquement, tout est rentré dans l'ordre

2) le bilan hépatique montre :

- cholestérol total à 2,24 g/l
- thymol 2 unités vermes
- Hanger négatif
- gros négatif
- bilirubine totale à 6 mg/l

3) l'électrophorèse des protides sur acétate de cellulose après coloration au noir d'amide révèle les chiffres suivants :

Composants	%	g/l	Chiffres normaux	
			%	g/l
Albumin e	44	28,6	60 ± 5	45 ± 4
α 1 glo.	10	6,5	4 ± 1	3 ± 1
α 2 glo.	17	11	8 ± 2	6 ± 2
β glo.	15	9,8	13 ± 2	10 ± 2
γ glo.	14	9,1	15 ± 2	11 ± 2
protides totaux		65		75 ± 4

C'est à dire une diminution nette de la protidémie par chute des albumines insuffisamment compensée par l'élévation des globulines α 1 et α 2.

Les modifications divergentes des albumines et globulines sont responsables de la valeur inversée du rapport sérine-globuline qui est à 0,79.

Madame T. quitte la maternité le 17.11.69

Depuis, elle a été perdue de vue sans que nous ayons pu faire un dosage des phosphatases alcalines et une épreuve à la B.S.P.

Quant à l'enfant,

- l'ictère confirmé par une bilirubine à 20 mg/litre disparut rapidement
- son électrophorèse des protides était normale
- son hémoglobine l'était également.

OBSERVATION 2

Madame G., 22 ans, originaire d'Italie (Adriatique), en France depuis 6 ans, est hospitalisée le 21 janvier 1970 dans le service du Pr J. Ristelhueber pour un ictère survenant en fin de grossesse.

L'ictère de cette malade est apparu au milieu d'un contexte pathologique ayant suscité l'administration de multiples drogues.

En effet, au 6ème mois de la grossesse, alors que sévissait une épidémie grippale, la malade souffre brutalement de céphalées, arthralgies diffuses et fièvre à 39.

Le médecin consulté prescrit alors : Hextril, Propiocrine trisulfazine, stabilevure.

La fièvre tombe très vite mais se développe un prurit.

Cependant, la défervescence thermique n'est que momentanée puisque quelques jours après, une localisation broncho-pulmonaire semble se développer avec de nouveau une hyperthermie à 38 ° et une toux.

A ce stade le prurit demeure présent et le médecin, qui prescrit Sorbitol, Toplexil, Eucalyptine puis Sigmanycine, découvre avant que la malade n'ait pris ce dernier médicament, une hépatomégalie.

Une semaine environ après l'apparition du prurit qui subsiste, se développe un ictère sans décoloration des selles, mais avec hypercoloration des urines.

Devant la persistance de l'ictère et d'une asthénie notable résistant au Guronsan, à l'Hépacholine Sorbitol et à l'Enzipan, devant l'apparition des vomissements qui requièrent une thérapeutique à base de Primpéran, le médecin conseille l'hospitalisation.

Un bilan demandé la veille de l'admission de la malade révélait :

- 3 800 000 globules rouges
- une protéinurie à 0,05 g/l
- acétonémie : +++
- sels biliaires : ++
- Pigments biliaires : +++

Antécédents

L'interrogatoire de la malade révèle que

celle-ci, au cours d'une première grossesse, a souffert d'un prurit jambier en fin de gestation qui s'est terminée, huit jours avant la date prévue, par l'accouchement normal d'une fille bien portante de 3 500 g. La délivrance fut également normale.

C'est le seul antécédent notable si l'on excepte une amydalectomie à l'âge de 10 ans.

Ni la malade ni les membres de sa famille n'ont souffert d'affection hépatique ou d'ictère.

Le premier examen en milieu hospitalier, le 22 janvier 1970, révèle :

- un ictère modéré sans décoloration des selles mais avec urines hypercolorées et prurit.
- une hépatomégalie modérée perçue sous le rebord costal, le foie mesurant 13 cm sur la ligne mamelonnaire.
- une splénomégalie modérée, dure
- quelques éléments purpuriques sur la cuisse droite.

A cette date, le laboratoire donne les résultats suivants :

- groupe sanguin : 0 rh +
- T.Q. : 95 %
- transaminases :
 - SGOT : 60,5
 - SGPT : 45
- Amylasémie : 164
- Bilirubinémie :
 - libre : 3mg/l
 - conjuguée : 22 mg/l
 - totale : 25
- une numération formule :
 - rouges : 4 millions
 - blancs : 5 200
 - neutrophiles : 73 %
 - lymphocytes : 25 %
 - monocytes : 2 %
- V.S. : 52 - 84
- urée : 0,10 g/l
- glycémie à 0,86 g/l

Le séjour hospitalier de Madame G. est bref :
une fois le bilan fait, elle quitte l'hôpital pour se faire
suivre en consultations externes.

Le 30 janvier 1970, la malade, qui demeure ictérique malgré un essai de traitement au Cynarate de Choline, se plaint toujours de son prurit.

A cette date, un bilan humoral partiel donne les résultats suivants :

- phosphatases alcalines : 28 U.B.
- bilirubinémie libre 4 mg/l
 conjuguée 20 mg/l
 totale 24 mg/l
- cholestérol total 2,49 g/l
- urée : 0,20 g/l
- transaminases : SGPT : 45
 SGOT : 67
- une rétention de BSP : 55 % à la 15ème minute
 43 % à la 45ème minute.

Dès lors, la malade est suivie conjointement par la Maternité de Saint-Denis et le Service du Pr Ristelhueber et le 9 février, la question se posait de savoir si la grossesse irait à son terme, car si la mère sentait bien nouger son enfant, la tête était basse, le col court largement perméable à un doigt.

Pour le reste, les bruits du coeur foetal étaient bien perçus et l'utérus mesurait 28 cm : la patiente en est à son septième mois de grossesse.

De fait, le 15 février 1970, au terme de 7 mois 1/2, la malade est admise à la maternité du centre hospitalier de Saint-Denis pour contractions utérines et perte de liquide. Le 12 février, soit 3 jours avant son accouchement, un dosage d'Oestriol donnait les résultats suivants :

- âge de la grossesse : 28 semaines
- volume urinaire : 1840 ml/24 H
- créatinine : 1,18 g /24 H
- oestriol : 17 480 µg/24 H

soit un taux d'oestriol dans les limites de la normale.

Enfin, les réactions sérologiques de la mère sont négatives.

L'accouchement suit un déroulement normal si l'on excepte une procidence du pied droit.

Le liquide amniotique n'était pas teinté.

L'accouchement a donné naissance à un enfant de sexe masculin, pesant 2 440 g, APGAR à 8 à la première minute, et 10 à la deuxième, qui fut placé chez les prématurés.

La délivrance a été normale, donnant un placenta complet sans perte hémorragique notable.

Ce placenta, examiné par le Dr Ripault, révéla : "macroscopiquement, absence d'anomalies. L'étude histologique montre un aspect normal des vaisseaux du cordon, et des villosités placentaires, petites, fibreuses, tapissées en surface par un revêtement chorio-épithélial à tendance pycnotique et involutive, et centrées par des axes conjonctifs contenant des vaisseaux qui ne présentent aucune anomalie :

- ils ne contiennent pas d'hématies nucléées.
- il n'a pas été trouvé de lésions inflammatoires.
- Conclusion : placenta en voie d'involution physiologique."

Dès lors, l'affection va évoluer simplement pour la mère. Le prurit diminue et disparaît dans les suites de couche précédant de peu la régression de l'ictère, la décoloration des urines et la recoloration des selles.

La guérison de l'ictère, commencée 5 jours après l'accouchement, était complète au neuvième jour.

Cette évolution a été suivie sur des bilans biologiques (voir courbes et tableaux)

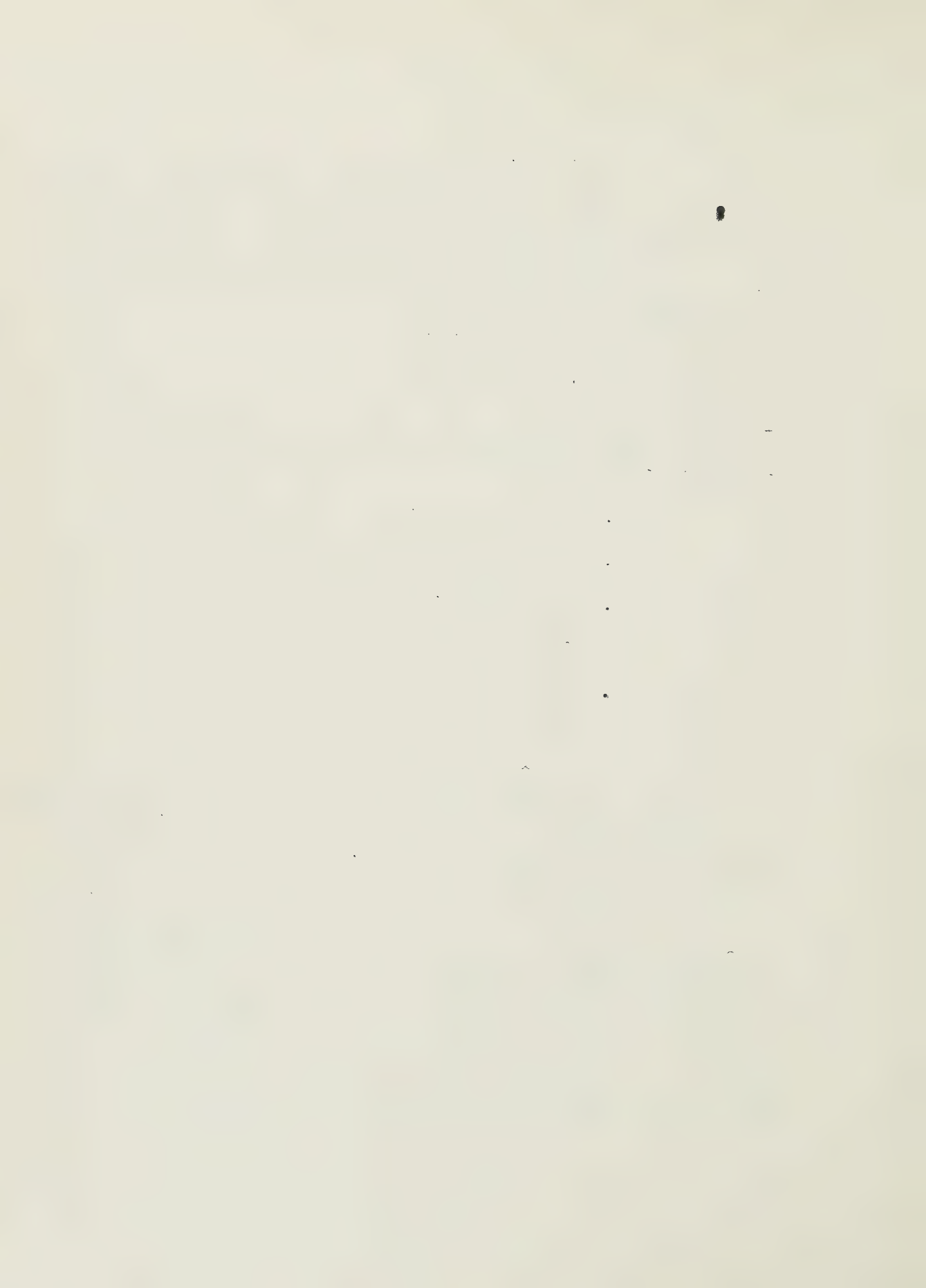
Une numération formule faite 48 heures après l'accouchement était normale :

- hémoglobine : 10,60 g o/oo
- rouges : 4 200 000
- concentration globulaire moyenne : 28 %
- blancs : 8 600

- . neutrophiles : 81
- . éosinophiles : 2
- . basophiles : 0
- . monocytes : 2
- . lymphocytes : 15

A la même date, une électrophorèse sur acétate de cellulose faite par le laboratoire du Pr J. Renault révélait les chiffres suivants :

			résultats normaux	
protides totaux	62 g/l		75 $\pm$ 4 g/l	
albumines	50 %	31g/l	60 $\pm$ 5	45 $\pm$ 4
Alpha 1	7	4,30	4 $\pm$ 1	3 $\pm$ 1
Alpha 2	12	7,50	8 $\pm$ 2 %	6 $\pm$ 2 g/l



			résultats normaux	
Beta	16	9,90	13 ± 2	10 ± 2
Gamma	15	9,30	15 ± 2	11 ± 2
rapport A/G	1		$1,2 < R < 1,9$	

Tandis que l'immuno-électrophorèse faite par les soins du même laboratoire concluait :

" Par rapport au sérum humain normal, on note :

- albumine : nette diminution
- globulines :

- . α_1 : normales en valeur absolue avec augmentation de l' α_1 antitrypsine

- . α_2 : légère augmentation de la céruloplasmine

- . β_1 : diminution nette surtout au niveau de la β_1 lipoprotéine.

- . β_2 : légère diminution de l'I.G.A. L'I.G.M. est normale

- . γ : légère diminution

Conclusion : image immunoélectrophorétique normale étant donné son état.

La malade quitte donc la maternité en parfait état général. Toute l'affection s'est déroulée, une fois

déclarée, sur le mode aphyrique.

A la sortie, la splénomégalie demeurait inchangée. Il existait une hépatomégalie modérée, le foie débordant le rebord costal de 2 travers de doigt.

Quant au bébé, l'apparition d'un ictère au deuxième jour, vraisemblablement lié à son immaturité a fait pratiquer une exsanguinotransfusion le troisième jour.

Il faut noter :

- que les transaminases étaient plus élevées deux jours après l'accouchement (SGOT : 87,5mUi/ml - SGPT 85mUi/ml) que pendant la gestation
- que les fibculations étaient satisfaisantes :
 - . Thymol : 4 UV
 - . Hanger : négatif
 - . Gros : > 2 ml
- que l'étude de l'hémoglobine naturelle s'est révélée être normale.

Voir à la fin les courbes

- de la cholestérolémie (n° 9)
- de la Bilirubinémie (n° 10)
- de la phosphatasémie alcaline (n° 11)
- de la rétention de BSP (n° 12)

OBSERVATION 3

Madame V. a été vue par le Pr Ristelhueber pour un ictère récidivant de la grossesse. Son histoire est la suivante :

1) Première gestation - 1961 -

Accouchement normal d'une fille pesant 2 700 g criant aussitôt.

2) Deuxième gestation - 1964 -

Apparition d'un ictère peu intense à 7 mois et demi. Accouchement normal d'une fille mort-née.

3) Troisième gestation - 1965 -

Apparition d'un ictère à 7 mois de grossesse

La malade subit une césarienne qui extrait un garçon de 2 000 g, vivant, mais qui décède au bout de 48 h

4) Quatrième gestation - 1967 -

La malade fait une fausse couche spontanée à 2 mois avant l'apparition de toute manifestation ictérique.

Le curetage ramène un placenta nécrosé.

5) Cinquième gestation - 1969 -

Les dernières règles étant du 24 février 1969, le début de la grossesse est approximativement le 10 mars 1969.

En mai 1969, au terme de 6 semaines, un prurit apparaît, d'abord intermittent.

Le 9 juin 1969, pour une grossesse de 14 semaines, un bilan hormonal révèle :

- volume urinaire : 800 ml/24 H
- créatinine : 1,40 g/24 H
- pregnanediol : 1,35 µg/24 H
- 17 cétostéroïdes : 5mg/24 H

Le 3 octobre 1969 - Grossesse d'un peu moins de 7 mois

- les transaminases SGPT sont légèrement au-dessus des valeurs normales : 43 unités

- de même le test de Mac Lagan : 12 unités Vernes

- le 7 octobre, la bilirubinémie est normale mais l'épreuve de la BSP est déjà perturbée, la rétention étant de 47 %

quinze minutes après l'injection (normal : moins de 25 %) et à 33,4 % à 45 minutes (normal : moins de 5 %) .

- le 13 octobre, au terme de 7 mois, l'ictère apparaît confirmé par une bilirubinémie à 17 mg dont 15,8 pour la forme conjuguée et 1,2 pour la forme non conjuguée.

Les phosphatases alcalines sont à 56 unités internationales

- Devant la majoration des signes cliniques et instruit par l'expérience des grossesses précédentes, une césarienne est pratiquée le 16 octobre 1969, la malade étant alors au terme de 7 mois et une semaine.

L'opérateur découvre un liquide amniotique vert et extrait une fille de 2 300 g criant aussitôt qui sera passée aux prématurés et vivra normalement .

- le 25 octobre 1969, soit 9 jours après la césarienne :
 . les phosphatases alcalines sont revenues à 15 U.B.
 . Les transaminases SGPT atteignent 470 unités
 . La bilirubinémie est encore à 21,2 mg/l

- le 21 février 1970, c'est-à-dire très à distance de la cinquième gestation :

. la BSP est normale avec 28 % de rétention à 15 minutes

. les phosphatases alcalines sont à 3 unités Bodansky

. la bilirubine enfin est à 5,5 mg/l

HEPATOSE GRAVIDIQUE

1. GENERALITES

Maladie autonome liée à l'état gravidique, l'hépatose gravidique a reçu de multiples appellations . C'est ainsi que Svanborg et Ohlsson parlent d'"ictère récurrent de la grossesse", Thorling d'"Hépatotoxémie endogène de la grossesse", Sheehan d'"Hépatose gravidique", titre que nous avons retenu.

Eppinger appelle cette affection "ictère idioopathique de la grossesse", tandis que d'autres l'ont tour à tour nommé : "hépatite cholangiolitique", "hépatose cholostatique", "ictère récidivant de la grossesse" ou encore "ictère par obstruction intrahépatique".

Quoi qu'il en soit, il importe de préciser, avant d'aller plus avant, un point de terminologie : dans au moins une des observations qui nous ont servi de base de travail, la dénomination d'ictère récurrent est inadéquate ; lorsqu'il s'agit d'un premier épisode de la maladie, on ne peut appeler l'affection qu'"hépatose gravidique". C'est dans le seul cas où l'ictère réapparaîtrait au cours d'une autre grossesse que, en fonction de l'anamnèse on pourrait parler d'ictère récurrent. Ainsi donc, le premier épisode de la maladie sera pour nous une hépatose gravidique, qui de par son évolution pourra devenir récurrente.

De même, de nombreux auteurs, comme nous le reverrons, font du prurit isolé de la grossesse une forme de la maladie. Il ne peut s'agir pour nous que d'une forme clinique atypique qui ne rentre pas dans la description de la forme classique.

2. HISTORIQUE

Ce n'est que vers la fin du siècle dernier que l'hépatose gravidique a acquis son individualité, se démarquant nettement des autres ictères de la grossesse, que ceux-ci coïncident avec la gestation ou qu'ils soient plus spécifiquement liés à l'état de gravidité.

En 1883, AHLFELD fut probablement le premier à décrire un ictère dont la caractéristique est d'être lié à la grossesse, de disparaître à l'accouchement et de se reproduire lors d'une nouvelle gestation.

Par la suite, KEHRER en 1907 et VIGNES en 1935 publient des observations d'hépatose gravidique dans sa forme récurrente. En 1937, EPPINGER insista sur l'excellent pronostic habituel de l'affection pour la mère.

Dès la deuxième moitié du vingtième siècle, les principales et les plus importantes publications vinrent des auteurs scandinaves, qui bénéficiaient d'un

recrutement proportionnellement très important comme nous le reverrons.

SVANBORG en 1954 publia 7 cas d'ictère récurrent de la grossesse. THORLING en 1955 dénombra sur 72 cas d'ictères de la grossesse, 38 hépatoses cholestatiques. Il faut cependant noter que, dans ces 38 cas, Thorling incluait le prurit gravidique qu'il considérait comme une forme anictérique de la maladie.

SVANBORG et OHLSSON en 1959 publièrent une série de 22 cas avec un premier bilan histologique car la ponction biopsie du foie avait été faite 5 fois.

En France en 1954, CAROLI et coll. insistèrent sur le fait que l'"hépatite gravidique" est une affection autonome qu'il convient de bien différencier des autres causes d'ictères de la grossesse. PERREAU et ROUCHY rapportèrent 10 observations, dont 9 d'ictère récidivant.

HAUSHEER et LAUER en 1962 rappelèrent non sans raison que l'ictère peut n'apparaître qu'après plusieurs

grossesses dont les premières ont pu n'être marquées que par un prurit dont l'origine exacte ne sera appréciée que rétrospectivement.

Enfin, il ne faut pas omettre, dans la connaissance de l'affection, les travaux et publications de SCHWALM (1932), DOWIE (1954), TROCELLIER (1955), EZES et BOURDON (1956), PAVEL (1957), GROS (1958), WILKEN (1958) FIERAGNOLI (1960) et enfin plus proches encore les travaux de B. CHEVREL de l'école CAROLI.

Tous les travaux, toutes les observations concordent pour conférer à l'hépatose gravidique une symptomatologie propre, l'isolant nettement au sein du groupe des ictères de la grossesse.

3. REPARTITION GEOGRAPHIQUE

"... Cette affection, spéciale au troisième trimestre de la grossesse, semble reconnaître une

distribution géographique particulière : assez fréquente dans les pays scandinaves où elle a été le plus étudiée, elle semble exceptionnelle dans les pays anglo-saxons. Elle n'est pas rare en France, si l'on en croit les publications de ces dernières années." (Cheyrier, 'Revue du Praticien, XV, 27).

"... La fréquence relative de l'ictère récidivant par rapport aux autres ictères de la grossesse est très partagée et dépend essentiellement de la fréquence de l'hépatite virale pour le pays et la période considérée".
(LE BON, CLAUDE, TRICOIRE, GALLEY, LETENEGGER)

On sait en effet que la fréquence globale des ictères chez la femme enceinte est du même ordre que pour l'ensemble de la population, c'est-à-dire 1 pour cent.

De plus, l'étiologie majeure de ces ictères reste l'hépatite virale. Il apparaît donc que la fréquence relative de l'hépatose gravidique soit fonction de l'endémie d'hépatite virale. C'est probablement une des raisons de l'importance relative de l'hépatose gravidique dans les pays scandinaves.

4. ANTECEDENTS

Les antécédents des femmes atteintes d'hépatose gravidique sont pauvres.

On retrouve parfois à l'interrogatoire la notion d'hépatite virale (VIGNE, LANTUEJOUL et CHAMBRAUD, FRUHINSHOLTZ, CACHERA) et l'on peut se demander s'il existe une relation de cause à effet entre l'antécédant d'ictère infectieux et la survenue secondaire de l'hépatose gravidique.

Ce d'autant que lorsque l'ictère infectieux n'est pas retrouvé dans les antécédants, il est difficile d'affirmer qu'il n'est jamais survenu car il a pu être méconnu, dans ses formes catarrhales et anictériques ou tout simplement oublié.

D'antécédent familial a été évoqué par BORREL qui chez la mère d'une de ses malades atteinte d'hépatose gravidique trouve une affection équivalente.

DIETEL par contre n'en fait jamais une affection familiale, caractère qui lui permet de séparer formellement l'hépatose gravidique de la maladie de Gilbert et du syndrome de Dubin-Sprinz.

La notion de maladie familiale n'est apparue dans aucune de nos observations.

En fait, il semble le plus souvent que les antécédents de ces malades ne révèlent rien de particulier

5. CLINIQUE

5.1 Conditions de survenue

" Il est très important de noter que ces ictères surviennent en dehors de toute notion d'épidé-

micité, contrairement aux ictères viraux " (Y. BOQUIEN et al)

Parfois l'ictère a été précédé d'une infection : elle est urinaire dans un cas de FRUHINSHOLTZ, elle fut brochopulmonaire dans une de nos observations.

5.2 Date de survenue

Typiquement, dans le troisième trimestre de la grossesse qui voit avec la fréquence la plus grande se développer l'hépatose gravidique.

Mais celle-ci peut survenir plus tôt : dans une observation de LE BON, l'ictère est apparu au cinquième mois. Il est cependant plus rare que l'ictère se démasque dès le premier trimestre.

SHEEHAN fixe le début de l'affection après la 24 ème semaine de gestation.

5.3 Symptomatologie

La symptomatologie de début évolue en deux phases :

- pré-ictérique
- ictérique.

5.3.1 Phase pré-ictérique

Elle est essentiellement marquée par la survenue progressive de troubles digestifs vagues :

- . nausées
- . vomissements
- . douleurs épigastriques en barre d'intensité

variable.

Ces troubles digestifs banaux prémonitoires sont niés par BOQUIEN

Il n'existe pas en règle de début grippal avec migraine, arthralgie, éruption urticarienne.

Cependant, LE BON publie un cas où figurent un début assez brusque, avec syncrome douloureux intense, arthralgie et hydarthrose.

BROWN note chez une de ses malades l'apparition d'un rash maculairé, survenu après le prurit il est vrai.

Enfin, MAYER a observé, dans un cas, la survenue de manifestations éclamptiques.

Dans le plus grand nombre de cas il apparaît en fait que le début de l'affection est marqué par la survenue d'une symptomatologie digestive vague, apyrétique, dont la nature ne sera reconnue qu'à postériori.

Elle est surtout marquée par l'apparition d'un prurit, en règle généralisé. Ce prurit manque rarement. Il précède l'ictère. C'est un signe fondamental, tant du point de vue clinique que du point de vue évolutif car sa diminution annonce la fin de la maladie.

Son intensité est variable, ici modéré, supportable, ailleurs féroce, insoutenable, responsable de lésions de grattage et générateur d'insomnie. Il est le plus souvent généralisé, avons-nous dit.

Dans certains cas, il se localise aux membres aux espaces interdigitaux (BOQUIEN) aux zones palmoplantaires. Il précède l'ictère qui marque l'entrée dans la période ictérique.

5.3.2. La phase ictérique

L'ictère apparaît 1 à 2 semaines après le début de l'affection (THORLING, SHEEHAN). Son intensité est variable, le plus souvent modérée. C'est un ictère généralisé, cutanéomuqueux, de type rétentionnel.

Les urines sont toujours hypercolorées contenant des sels biliaires (réaction de Hay à la fleur de soufre) et des pigments biliaires (réaction de Gmelin).

La décoloration des selles n'est pas constante. Cet ictère va de pair avec une bradycardie mais la xanthopsie et le xanthelasme semblent exceptionnels.

Le prurit subsiste d'intensité variable.

Il existe dans certains cas une asthénie notable. Si SHEEHAN ne trouve pas d'hépatomégalie, il semble bien pour la majorité des auteurs qu'il existe une hépatomégalie de cholostase, modérée, sensible, confirmée par l'endoscopie. La rate n'est pas hypertrophiée.

L'ensemble du tableau évolue sur le mode apyrétique.

5.3.3 Les données du laboratoire

Les bilans humoraux confirment la nature cholostatique de l'ictère. On observe en effet :

- une hyperbilirubinémie portant quasi exclusivement sur la forme conjuguée tandis que la forme libre demeure en règle dans les limites de la normale.

Elle est cependant discrètement augmentée dans certains cas mais sans rapport avec l'augmentation que subit la bilirubine directe.

- le cholestérol total est augmenté avec conservation du rapport d'estérification.

- les lipides totaux sont augmentés de façon parallèle et non dissociée.
- les phosphatases alcalines, normalement élevées au cours de la grossesse, dépassent en règle 10 unités Bodanski; elles peuvent être normales selon Sheehan. Elles sont supérieures aux valeurs habituellement trouvées au cours d'une gestation normale selon Thorling.
- les réactions de floculation sont le plus souvent négatives. Cependant, CAROLI trouve deux fois sur six un rhymol positif. LANTUEJOU et CHAMBRAUD rapportent un test de Hanger positif à une +
- l'étude de l'élimination de la BSP montre une rétention intense.
- les transaminases SGOT, SGPT sont, soit normales, soit très modérément augmentées, et de toute façon largement au-dessous des valeurs habituellement trouvées au cours de l'hépatite infectieuse.
- l'électrophorèse des protides révèle le plus souvent (PEREAU) une inversion du rapport sérine/globuline due à une diminution des albumines, coïncidant avec une élévation des $\alpha 2$ et β globulines, ce qui confère à l'électrophorèse un profil particulier.
- le taux de prothrombine est souvent normal. Parfois sa valeur est un peu basse mais la diminution ne s'avère pas en règle suffisante pour provoquer un syndrome

hémorragique.

De surcroît, elle remonte rapidement par injection parentérale de vitamine K (TEST DE KOHLER).

- l'étude des éléments figurés du sang révèle que la numération formule sanguine est légèrement au-dessous de la normale.

Cependant, dans un de ses cas, LE BON note une anémie importante (2 700 000 rouges), hypochrome (0,85) avec diminution presque concordante des blancs 4 300 mais des plaquettes normales (270 000).

- la résistance globulaire aux solutions salines est normale.

- il n'y a pas d'agglutinine ni d'hémolysine. Le test de Coombs est négatif.

- il n'existe pas de taux anormal de réticulocytes.

Au total, il ne semble pas y avoir de fragilité globulaire et l'anémie discrète que l'on observe parfois n'est pas due à cette pathogénie.

- les bilans endocrinologiques font ressortir des résultats divergents. Si dans nos observations nous avons trouvé jusqu'à l'accouchement des chiffres d'élimination stéroïdienne normaux compte-tenu de l'âge de la grossesse il n'en est pas de même pour tous les auteurs, et le BON rapporte un cas où il existe un véritable effondrement

des oestroprogestatifs :

- "Diminution très importante de l'élimination des oestrogènes

- . 235 χ de phenol stéroïdes / 24 H (minima normal 7500)
- . 60 χ de folliculine / 24 H minima normal 6 860)

- Diminution des proestatifs

- . Prègnandiol : 22,5 mg au lieu de 51 mg/24 H
taux minima normal
- . GBS₄₃ : 24,5 pour 77
- . 17 cetostéroïdes urinaires : 5,1 mg, soit une valeur
moitié moindre que la normale.

Et LE BON concluait : " ainsi l'atteinte globale est tout à fait remarquable".

5.3.4 Etude du foie et des voies biliaires

5.3.4.1. Les explorations endoscopiques et opératoires des voies biliaires ont montré que celles-ci étaient libres de tout obstacle extra-hépatique.

L'utilisation d'un drain vésiculaire a permis à DEBRAY, ROUX et LAUFONNIER de montrer la perméabilité des voies biliaires.

5.3.4.2. La ponction biopsie du foie est dans l'ensemble assez peu pratiquée.

- NIXON note l'intégrité de la parenchyme hépatique. Il ne trouve pas de lésion inflammatoire. Il relève une congestion périportale discrète et , surtout des thrombibiliaires.

- SHEEHAN confirme l'existence de trombi biliaires dans les canalicules centrolobulaires.

- JUSTIN-BESANCON trouve

. une hypertrophie modérée des cellules parenchymateuses dont le cytoplasme clair, finement granuleux, renferme quelques grains pigmentaires.

. quelques précipitations biliaires dans les capillaires.

- LE BON par contre met en évidence des réactions d'hépatite périportale avec réaction mésenchymateuse modérée sans thrombi biliaire.

- BROWN a publié un travail extrêmement détaillé sur les résultats de ses ponctions biopsies hépatiques.

Faites avec l'aiguille de VIM-SILVERMAN, ces biopsies furent étudiées à la fois en microscopie optique et électronique.

En microscopie optique :

- l'architecture hépatique est dans l'ensemble normale hormis quelques modifications des cellules périlobulaires notamment celles formant les plateaux limitants.

- la coloration à l'hématoxyline éosine met en évidence des granulations cytoplasmiques basophiles, différentes des granulations habituellement rencontrées dans les cellules hépatiques et siégeant notamment dans les zones centrolobulaires voisines des infiltrats inflammatoires.

- la coloration à l'acide périodique-Schiff montre une augmentation de la charge glycogénique.

- il existe une accentuation du polyploidisme des cellules parenchymateuses.

- fréquence des cellules binuclées, la plupart des noyaux portant une nucléole volumineuse

- la cholestase est le trouble principal, marqué par :

- . accumulation des pigments biliaires dans les cellules parenchymateuses et les cellules de Kupffériennes, allant en décroissant du centre à la périphérie du lobule.

- . dilatation des canaux biliaires encombrés de thrombi.

- . quelques cellules parenchymateuses nécrosées.

Cette nécrose est probablement d'origine biliaire car

elle atteint les cellules qui sont le plus chargées en pigment.

- il existe en outre une prolifération cholangiolaire dans les espaces portes et une infiltration inflammatoire dont l'intensité est proportionnelle à la prolifération.
- les sinusoides renferment quelques polynucléaires.
- on note parfois un certain degré de fibrose portale.

La microscopie électronique a permis une étude plus fine des altérations des structures cellulaires.

Il existe une dilatation et une vacuolisation du reticulum endoplasmique avec parfois désintégration complète de l'ergastoplasme.

Les grains de Palade, normalement accrochés au reticulum endoplasmique apparaissent, dans l'étude de BROWN, dispersés mais essentiellement concentrés dans les zones peribiliaires.

Selon les cellules existe une regression qualitative ou quantitative.

Le cytoplasme de la plupart des cellules parenchymateuses apparaît chargé de granules de densité électronique voisine de celle des grains de Palade mais de taille supérieure (50 à 80 m μ de diamètre).

De surcroît, ces granules s'agrégeant à 4 ou 6 forment volontiers des structures mesurant 200 m μ ou plus de diamètre.

On peut observer d'autres formations, d'un diamètre variant entre 200 et 400 m μ composées d'un centre clair et d'une zone périphérique de densité moyenne. La découverte de plusieurs centres clairs dans ces structures fait évoquer un mécanisme d'agrégation.

Bien que ces aspects ne soient pas ceux du glycogène, ils en prennent les colorants spécifiques et notamment l'acide phosphomolybdique.

Les noyaux cellulaires sont apparus normaux si l'on excepte la taille plus importante que de coutume des nucléoles.

On note une modification de la structure mitochondriale. : membrane simple, aspect granuleux de la matrice dont la densité électronique est modifiée, dégénérescence myélinique.

Les lysosomes, notamment dans le cytoplasme des cellules centrotubulaires, sont volumineux mais d'aspect semble-t-il normaux. Des éléments ressemblant à des appareils de Golgi furent parfois découverts.

Dans quelques cas, les capillicules biliaires étaient dilatés. En fait, leur taille était le plus souvent normale mais leurs microvillosités, hypertrophiées, encombraient la lumière.

Quant aux cellules de Kupffer, normales pour la plupart, certaines présentaient des inclusions cytoplasmiques ressemblant pour les unes à des lysosomes, mais le plus souvent ayant une apparence cristalline.

Enfin, BROWN n'a pas observé de prolifération cholangiolaire ; pas plus que de bile ou de matériel électroniquement dense dans leur lumière.

5.3.5. Evolution

La caractéristique de l'ictère de l'hépatose gravidique est de persister tant que dure la grossesse.

Il disparaît avec l'accouchement; pour la plupart des auteurs, l'hépatose gravidique écourte la grossesse et la parturition se fait prématurément.

Si dans un de nos cas, la gestation s'est terminée avant la date prévue, dans un autre par contre, elle est allée au delà, et l'aspect de l'enfant qui présentait quelques signes de post-maturité semble éliminer une erreur quant à la détermination de la date de début de la grossesse.

Il faut dissocier l'évolution maternelle de l'évolution foetale car le pronostic en est fort différent.

5.3.5.1 Evolution maternelle

L'évolution est essentiellement bénigne. En règle générale :

- l'accouchement est normal, sans hémorragie de la délivrance ce que confirment nos observations.
- le prurit diminue le premier, dans les suites de couches, annonçant la régression de l'ictère qui se fait en règle dans un délai de 8 à 11 jours après l'accouchement.
- il est très rare d'observer, comme BROWN, une régression avant l'accouchement.

Cette évolution coïncide avec des modifications de la bile : DEBRAY, grâce à une cholecystostomie avec drainage, a montré que l'élimination biliaire, très peu abondante jusqu'à l'accouchement et constituée jusque là

par une bile épaisse et noire, devint rapidement abondante aussitôt après l'accouchement avec excrétion de bile claire.

Les sequelles sont exceptionnelles.

Cependant, l'évolution n'est pas toujours aussi favorable pour la mère.

- BOQUIEN signale la possibilité d'hémorragies de la délivrance

- INGERSLEV et NIXON notent que le tableau clinique peut toujours s'aggraver, notamment chez la grande multipare ayant fait de nombreux ictères.

Progressivement ou brutalement s'installe un tableau d'insuffisance hépatique grave parfois annoncé par la survenue d'une albuminurie et d'une hypertension artérielle. Très rapidement se constitue le trépied de l'ictère grave. L'accouchement se déclenche avec forte tendance hémorragique et la mort survient quelques heures après.

5.3.5.2 Influence de l'ictère sur l'évolution de la grossesse.

Il est communément admis que la survenue d'une hépatose gravidique raccourcit l'évolution de la grossesse.

Dans nos observations, l'accouchement s'est produit plusieurs fois prématurément. Mais il ne s'agit pas, loin de là, d'une règle absolue. L'accouchement peut en effet survenir à terme, voire même en terme dépassé.

Ainsi trois observations de Brown au cours desquelles la gestation fut conclue par un accouchement normal à terme.

Ainsi un de nos cas où la malade était venue consulter pour un dépassement du terme et dont l'enfant présentait effectivement à la naissance des signes de post-maturité.

Néanmoins dans la plupart des cas, l'accouchement semble survenir avant terme.

5.3.5.3. Influence de l'hépatose gravidique sur la viabilité de l'enfant.

L'hépatose gravidique est pour le foetus, d'un pronostic redoutable.

Cependant le pourcentage de décès est apprécié de façon très variable par les auteurs.

Pour PERREAU et ROUCHY dont les chiffres portent sur 27 grossesses, 7 mortalités infantiles furent observées se répartissant comme suit :

- . 1 mort né
- . 3 décès au premier jour
- . 3 décès tardifs, au quatorzième jour, un mois et trois mois et demi.

Pour d'autres, le pronostic est beaucoup plus sévère : dans une série de dix femmes, représentant cinquante huit grossesses on peut noter :

- . 17 mort-nés
- . 41 nouveaux nés vivants dont 21 sont morts en 2 ou 3 jours avec un ictère intense et dont 20 étaient vivants au troisième jour.

Parmi ces vingt enfants, souvent prématurés, parfois débiles, quelques uns sont morts dans les premiers mois de leur existence. Les causes majeures de létalité foetale sont les suivantes :

- un tiers du nombre des foetus est expulsé mort, plus ou moins macéré
- deux tiers des foetus sont expulsés vivants mais la moitié de ceux-ci décède dans les trois jours, atteints d'un ictère très prononcé.

Rappelons que l'ictère est relativement banal chez le prématuré du fait

- . de la brutalité de l'hémolyse physiologique
- . de l'existence de sources anormales d'hémolyse
- . de l'immaturité de la cellule hépatique.

On ne peut donc tirer argument de l'existence de cet ictère pour établir un parallèle entre la maladie de la mère et le processus lethal de l'enfant.

La répartition de la mortalité foetale n'est pas superposable d'une femme à l'autre car elle s'inscrit entre deux extrêmes :

- certaines femmes mettront au monde des enfants viables à toutes leurs grossesses malgré l'ictère
- d'autres femmes n'auront aucun enfant viable.

6. FORMES CLINIQUES

Nous en retiendrons 2 fondamentales :

- le prurit isolé de la grossesse
- la forme récidivante

6.1 Le prurit isolé de la grossesse

De nombreux travaux permettent de rattacher certains prurits gravidiques à l'hépatose gravidique dont ils constituent une forme anictérique.

ARFWEDSON en 1953 met en évidence la corrélation entre certains prurits généralisés de la grossesse et une élévation de la bilirubinémie.

LJUNGGREN et WELIN en 1956 publient 53 observations de prurit gravidique. Six de leurs observations avaient fait l'objet d'une ponction biopsie hépatique. Ils y découvrent :

- dans 5 cas, une stase biliaire avec thrombibiliaires dans les ductules
- dans 2 cas des lésions dégénératives discrètes des cellules hépatiques.

TOPPER et CHARLES en 1961 mirent en évidence une élévation des phosphatases alcalines et une perturbation de l'épreuve à la BSP dans certains cas de prurit gravidique.

Au total, si tous les prurits survenant au cours de grossesses ne sont pas liés à une hépatose gravidique, celle-ci doit-être systématiquement suspectée

et recherchée par le laboratoire qui peut mettre en évidence des perturbations infracliniques.

6.2 L'ictère récurrent de la grossesse.

L'hépatose gravidique, et c'est une de ses caractéristiques, trouve son origine dans la grossesse, disparaît avec l'accouchement et se reproduit à toute nouvelle gestation.

De très nombreux auteurs ont rapporté des cas d'ictère récidivant. Nous en citons quelques uns sans en donner une liste exhaustive :

- VIGNE : 10 grossesses

10 ictères, le dernier mortel

1 seul enfant viable

hépatite virale dans les antécédents

- BORREL : 5 grossesses

5 ictères

5 accouchements prématurés

5 morts-nés

la mère de la malade avait eu la même affection

- BECKING : 4 grossesses
4 ictères
4 enfants vivants
- MAYER : 1 ictère récidivant avec manifestations eclamp-
tiques
- SCHWALM : 11 grossesses
10 ictères
enfants nés vivants mais décédés rapidement
- TYLECOTE : 8 grossesses
8 ictères
8 enfants morts en ictère grave
- LANTUEJOUL et CHAMBRAUD : 3 ictères
3 grossesses
3 prématurés
au cours de la 4ème grossesse;
pas d'ictère mais réaction de Hanger très positive.
- VAN de WELOE : 4 grossesses
4 ictères

- CACHERA : 3 grossesses
3 ictères
2 enfants morts ictériques
antécédent d'hépatite virale

- CAROLI : 3 grossesses
3 ictères
3 enfants normaux

- PAVEL : 6 grossesses
6 ictères
5 enfants vivants nés ictériques
1 mort-né

- PAVEL : 6 grossesses
6 ictères
1 avortement
1 mort-né
1 mort en ictère
3 enfants vivants.

Si le pronostic maternel est favorable dans l'hépatose gravidique, la répétition de celle-ci au cours de l'ictère récurrent peut aggraver l'évolution.

C'est chez la grande multipare que surviennent les accidents graves, notamment la défaillance hépatique.

7. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Ainsi définie, l'hépatose gravidique se démarque nettement des autres causes d'ictères survenant au cours de la grossesse.

On sait que l'on peut schématiquement les classer en :

- ictères dont la survenue coïncide avec la grossesse
- ictères dont la survenue est liée à la grossesse.

7.1 Ictères coïncidant avec la grossesse

7.1.1. Les ictères infectieux

Bien qu'il puissent relever d'étiologie variable, nous ne discuterons que les ictères viraux, évoqués toujours en premier lieu tant il est vrai qu'ils constituent en tout état de cause l'étiologie majeure des ictères, que la femme soit gravide ou non.

7.1.1.1 L'ictère viral bénin

- Sa symptomatologie n'apparaît pas notablement modifiée par l'état de gravidité.
- le Bilan biologique fait le diagnostic sur les signes de cytolyse, notamment l'élévation des transaminases.
- les formes cholostatiques constituent une discussion nosologique sur laquelle nous reviendrons au chapitre de la physiopathologie.
- le pronostic, favorable pour la mère, doit être réservé pour le foetus , en fonction de la possibilité de malformations, de prématurité, de transmission transplacentaire du virus.

7.1.1.2 L'ictère grave avec atrophie jaune aiguë du foie

- 30 % des ictères graves surviennent chez la femme enceinte.
- en fait, dans les pays développés, le pourcentage d'ictère grave survenant chez la femme enceinte n'est pas significativement différent de celui survenant dans le reste de la population.

Si l'Afrique du Nord, l'Inde, le Moyen -Orient

et l'Afrique noire sont les lieux d'élection de l'hépatite grave, il faut en chercher la cause dans la malnutrition, la grande multiparité et les mauvaises conditions d'hygiène.

Quoi qu'il en soit, l'ictère grave survient surtout pendant le troisième trimestre de la gestation. Le tableau est marqué par la prééminence des troubles psychiques tandis que le syndrome hémorragique demeure au second plan.

Du point de vue biologique, outre les signes de grande déchéance hépato-cellulaire, il faut insister sur l'hyperleucopolynucléose, constante, précoce, importante, de grand intérêt pronostique.

Le pronostic est aussi sombre pour la mère que pour le fœtus.

7.1.2. Les ictères obstructifs

7.1.2.1. Les ictères lithiasiques

Leur diagnostic facile devant la chronologie classique (douleur-fièvre-ictère) est en fait loin d'être aisé. La découverte d'une vésicule lithiasique sur un

cliché d'abdomen sans préparation ne constitue pas un argument étiologique formel.

Les indications sont très nuancées mais, de toute façon, il est toujours préférable, quand cela est possible, de temporiser jusqu'à l'accouchement.

7.1.2.2. Dyskinésies biliaires

Leur survenue pose un problème nosologique en raison du rôle que la grossesse peut jouer sur la tonicité du sphincter d'Oddi

7.1.2.3. A pullone Vatérièptèmes

Une observation en rapporte un cas révélé au cours de la grossesse. Rappelons qu'il peut donner un tableau d'ictère rétentionnel.

Le diagnostic peut être orienté par la recherche du sang dans les selles, et par la duodénographie hypotonique.

7.1.3. Les ictères hémolytiques

7.1.3.1. Les ictères hémolytiques congénitaux

Qu'il s'agisse de la maladie de Minkowski-Chauffard ou

des hémoglobinoses, leur diagnostic est facile sur l'existence d'une anémie, l'étude de la forme des globules rouges de leur résistance osmotique, et l'étude, enfin, de leur hémoglobine. Notons que si la splenectomie est indispensable, la gestation ne constitue pas une contre-indication formelle à l'intervention.

7.1.3.2. Les ictères hémolytiques acquis Idiopathiques ou relevant d'une cause précise, leur diagnostic bénéficiera des études immunologiques. Ils peuvent se majorer pendant la grossesse et justifier une corticothérapie que la gravidité ne contre-indique pas.

7.1.3.3. La lithiase pigmentaire

L'ictère rétentionnel dit "surajouté", survenant dans un contexte de maladie hémolytique n'est pas rare.

7.2 Les ictères liés à l'état de gravidité

7.2.1. Ictères infectieux du post partum ou du post abortum.

Ils méritent une mention. Leur diagnostic est facile sur

l'anamnèse, la fièvre, l'hyperleucocytose et l'hémoculture. Leur pronostic peut être sombre, notamment dans le cas du *Perfringens*.

7.2.2. Ictères accompagnant les états gravidiques pathologiques

7.2.2.1. Les vomissements incoercibles

Ils peuvent s'accompagner, à leur phase terminale, d'un subictère. Leur diagnostic est aisé dans le contexte.

7.2.2.2. Les vomissements gravidiques tardifs

Ils débutent entre la 33^{ème} et la 37^{ème} semaine de la grossesse. Une fois sur quatre, un ictère les accompagne.

7.2.2.3. Les pyélonéphrites gravido-toxiques

Il s'agit d'une hépatonéphrite avec septicémie à colibacilles. La coexistence de signes hépatiques et rénaux, les résultats de l'hémoculture font le diagnostic.

Le pronostic est transformé par les antibiotiques. La survenue de l'accouchement est un facteur favorable pour la mère.

7.2.2.4. Les toxémies gravidiques.

Leur tableau n'est plus à décrire. Elles peuvent s'accompagner de sub-ictère. . Le pronostic a reçu l'appoint des thérapeutiques actuelles et surtout du dépistage systématique des signes prémonitoires.

7.2.2.5. Les incompatibilités rhésus graves

Elles peuvent dans certains cas donner une hyperbilirubinémie maternelle. Mais il s'agit de bilirubine libre.

7.2.3. L'ictère grave gravidique

Encore appelé "dégénérescence graisseuse aiguë du foie au cours de la grossesse", elle a été décrite par SHEEHAN en 1940.

Peu différent cliniquement de l'ictère grave viral dont il ne serait pour certains qu'un aspect clinique, il s'en différencie sur le plan biologique et histologique. Biologiquement :

- . Les tests de floculation sont négatifs
- . les transaminases sont modérément élevées

- . il existe un syndrome rénal inhabituel

Histologiquement

- . absence de nécrose
- . par contre stéatose très particulière faite de très nombreuses vacuoles graisseuses, de petite taille, gonflant les hépatocytes.

Les deux affections sont réunies par leur pronostic qui est mauvais.

7.3. Les ictères toxiques ou médicamenteux

Nous avons isolé volontairement ce groupe d'ictères car ils constituent pour certains d'entre eux une limite entre le diagnostic différentiel et l'abord physiopathologique de l'hépatose gravidique. Nous ne ferons que citer l'intoxication chloroformique pour traiter plus spécialement des ictères à la chlorpromazine et surtout de ceux dus aux hormones.

7.3.1 L'ictère à la chlorpromazine

C'est un ictère cholestatique qui débute 1 à 2 semaines après le début du traitement.

La dose administrée ne semble pas avoir de rôle déterminant. Incriminer sûrement, la drogue n'est pas toujours aisé car la chlorpromazine a pu être administrée pour des vomissements de la grossesse.

Ces vomissements pouvaient être le début d'une hépatose gravidique.

7.3.2. L'ictère hormonal

Il est certain actuellement que les dérivés des hormones mâles et femelles portent la responsabilité d'ictères rétentionnels.

WERNER et col. publiaient en 1950, sept cas de cholestase isolée, prolongée après Methyltestostérone (Testoviron).

FOSS et SIMPSON en 1959 en relevaient 42 cas dans la littérature anglo-saxonne.

Depuis, les publications se sont multipliées.

Un point fondamental ressort des observations : dans la majorité des cas, le produit incriminé est un dérivé Alkylé en C_{17} de la testostérone.

Les ictères dus aux progestatifs sont rares mais certains sans qu'il y ait de fréquence particulière selon le produit incriminé : Nor ethandrolone, Nor éthindrone,

acétate de Nor ethindrone, Lyndiol.

Les rapports entre ces ictères hormonaux et l'hépatose gravidique conduisent à l'étude physiopathologique de celle-ci.

8. TRAITEMENT

Disons d'emblée que l'hépatose gravidique étant liée à l'état de gravidité, il n'existe pas de traitement réel de la maladie. Hormis l'interruption spontanée ou provoquée de la grossesse qui provoque la guérison avec disparition totale de l'ictère dans un délai qui ne dépasse pas en règle unedizaine de jours.

8.1. Vis-à-vis de l'affection maternelle

- Ictère : aucune médication n'est efficace
- Prurit : c'est le symptôme le plus gênant par son intensité qui peut-être dramatique et qui, dans une observation de SOMAYAJI et PATON a entraîné une tentative de suicide. Après l'échec des oestrogènes employés en 1940-1941 par TURUNEN, BROWN a employé en 1963, avec un certain succès, de la cholestyramine.

De bons résultats ont également été obtenus avec l'A.C.T.H.

La vitamine K par voie parentérale s'impose dès que le taux de prothrombine baisse.

8.2. Vis-à-vis du fœtus

Le problème de l'utilité de l'interruption de la grossesse a été posé par divers auteurs, et résolu de façon variable. Dans l'ensemble, avec NIXON, la majeure partie des auteurs demeure conservatrice et laisse la gestation se poursuivre.

D'autres au contraire considèrent que l'interruption de la gestation est parfois salvatrice pour l'enfant.

Quand on sait en effet que la maladie s'aggrave avec la multiparité et que les fœtus derniers nés meurent in utero, il semble tentant d'extraire l'enfant avant que l'évolution en ce sens ne se fasse.

Les enfants seront dans ce cas des prématurés avec tout ce que cela comporte.

HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'HEPATOSE GRAVIDIQUE

Le mécanisme de l'ictère de l'hépatose gravidique demeure extrêmement discuté. Nous évoquerons d'abord les différents mécanismes avancés pour essayer, par la suite, de faire le point.

1. MECANISME HEMOLYTIQUE

Il a été envisagé dans les rares observations d'hépatose gravidique qui rapportent la coexistence d'une anémie. De fait, dans une de nos observations, le chiffre des rouges est largement inférieur à la normale.

CHOWN a cru pouvoir proposer l'hypothèse d'un ictère avec anémie auto-immune par passage de sang dans le sens foetus-mère.

Certains auteurs ont de surcroît découvert un test de Coombs positif en fin de grossesse.

En fait, le plus souvent :

- le chiffre des rouges est dans les limites de la normale ou, lorsqu'il est abaissé, se trouve diminué de façon non significative.
- la positivité du test de Coombs est rarement retrouvée et, quand elle l'est, peut être due à tout autre chose.
- l'ictère de l'hépatose gravidique est un ictère à bilirubine quasi totalement conjuguée, ce qui va à l'encontre de l'hypothèse hémolytique.

2. ATTEINTE DE LA CELLULE HEPATIQUE

2.1 Insuffisance hépatique gravidique

Certains auteurs ont invoqué, dans le déterminisme de la maladie, une insuffisance hépatique gravidique.

Cette hypothèse est actuellement niée par la plupart, et

notre premier chapitre révèle que les grandes fonctions hépatique restent dans les limites de la normale au cours d'une grossesse non compliquée.

2.2 Hépatite virale cholestatique

Certains auteurs font de l'hépatose gravidique une forme cholestatique pure de l'hépatite virale.

La durée anormalement longue de l'ictère, sa sédation en post partum, sont des arguments contre cette hypothèse, qui peuvent paraître discutables quand on sait que certains ictères viraux survenant dans le troisième trimestre de la gestation peuvent persister jusqu'à l'accouchement. Par contre, la reproduction de l'ictère à chaque grossesse élimine formellement l'hépatite virale.

2.3. Rôle de Rappel de la grossesse

LACOMME, citant SCHWALB, CACHERA, FRUHINSHOLZ, pense que la gestation exerce une action de rappel d'une atteinte antérieure, infectieuse ou toxique du foie, qui laisserait des séquelles, muettes en temps normal, mais se démasquant lors de la grossesse.

VIGNE note en effet l'existence d'hépatite virale dans les antécédents de ces femmes avant la première grossesse.

En fait, cette hypothèse est purement spéculative, et le fait que VIGNE trouve des antécédents d'hépatite ne prouve rien tant la fréquence de celle-ci par rapport à l'hépatose gravidique est importante.

3. NATURE CHOLOSTATIQUE

La nature cholostatique de l'ictère est maintenant admise par tous les auteurs. Reste cependant à déterminer le mécanisme de la cholostasè.

3.1 Modification de la bile.

On sait que la bile produite pendant la grossesse est anormalement épaisse. Mais une bile trop visqueuse, s'écoulant mal, suffit-elle à expliquer le tableau clinique, biologique, et histologique de la maladie ?

3.2 Modification des voies biliaires extra-hépatiques

3.2.1. L'existence d'un obstacle sur les voies biliaires extra-hépatiques est actuellement infirmé par tout le monde.

3.2.2 PAVEL avance l'hypothèse d'un réflexe se déclenchant à partir d'un certain degré de distension péritonéale et aboutissant à un spasme du sphincter d'Oddi.

3.2.3. PUYO incrimine une dyskinésie canalaire ou sphinctérienne. Mais le type en est discuté :

- pour BERGMANN et KEHRER, il s'agit d'une atonie biliaire.

- pour PAVEL et WESTPHAL, d'un spasme oddien, nous l'avons dit.

3.2.4. CAROLI souligne l'obstruction fonctionnelle des petits canaux à la périphérie du lobule, obstruction peut-être expliquée par l'atonie des voies biliaires.

3.2.5. BOQUIEN enfin évoque l'association de perturbations physicochimiques de la bile et d'une atonie des canalicules biliaires.

3.3. Ictère hormonal

On sait actuellement que de nombreuses substances et notam-

ment des substances stéroïdiennes sont susceptibles de provoquer des ictères semblables à celui de l'hépatose gravidique.

L'apparition des ictères des contraceptifs oraux permet d'invoquer un mécanisme hormonal dans la genèse de la cholostase.

Ces deux types d'ictères sont en effet liés, tant par leur terrain que par leur aspect. Leur terrain : les femmes ayant fait une hépatose gravidique sont particulièrement sensibles aux contraceptifs oraux. On en trouvera référence dans les observations d'ADLERKREUTZ, BOAKE, ELLIOT, LARSSON-COHN, HOLZBACH, CARD, CALSTRÖM, KREEK, PRICE, THULIN, KATZ, IKONEN.

La notion familiale apparaît autant dans l'hépatose gravidique que dans les ictères des contraceptifs oraux.

LARSSON-COHN rapporte l'histoire d'une famille où la mère eut un prurit tenace au cours de ses 8 grossesses :

- une des filles a eu 2 enfants sans inconvénient.
- la deuxième fille a eu 2 grossesses avec subictère
- la 3ème fille a eu 2 grossesses compliquées d'ictères et un ictère après utilisation de Nor-ethistérone-Mestranol.

- la 4ème fille après une grossesse normale et un avortement thérapeutique a eu aussi un ictère avec Nor-ethyl-nodrel et Mestranol.

Une observation de SOMAYAJI et PATTON est aussi intéressante :

Dans une fratrie de trois soeurs :

- une fait . 3 grossesses avec chaque fois prurit gravidique

. un ictère à la Norethistérone et Ethinyl-oestradiol

- la deuxième fait

. une grossesse normale

. un ictère à la nor-ethistérone

- la troisième prenait depuis longtemps sans inconvénient de la norethistérone et ethinyl oestradiol.

Les deux premières soeurs se ressemblaient énormément et possédaient le même groupe sanguin O Rh +

La troisième soeur était morphologiquement différente des premières, son groupe A Rh +

Leur aspect :

Ictère par cholostase intrahépatique, cédant à l'administration de la drogue incriminée.

Voici en effet l'observation d'un cas personnel d'ictère au Lyndiol.

OBSERVATION 4

Madame Le D., 23 ans, est hospitalisée le 16 février 1968 pour un ictère cutanéomuqueux généralisé. L'histoire de la maladie est la suivante :

Depuis le mois de décembre 1967, madame Le D. se plaint de migraines, vertiges, sueurs froides et de troubles digestifs, flatulence, nausées, vomissements, le tout catalogué "crise de foie".

Cette symptomatologie est d'apparition récente, n'est pas liée à l'alimentation et va progressivement se majorer.

Fin janvier, un épisode plus important que les autres car il s'accompagne de douleurs épigastriques et de vomissements incoercibles prélude à l'apparition d'un ictère. Dès lors s'installe un syndrome rétionnel avec un ictère généralisé, cutanéomuqueux, d'accentuation progressive, allant de pair avec une hypercoloration des urines et une décoloration des selles.

Il est bon de noter que jamais, la malade n'a souffert de douleur évoquant une colique hépatique, que le tableau s'est développé de façon strictement apyrétique.

Antécédents :

L'interrogatoire apprend que la malade a eu à l'âge de 17 ans ce qu'elle appelle une "congestion du foie" avec vomissements, vertiges et hépatomégalie, sans qu'il soit possible d'en savoir plus. Hormis une appendicectomie à l'âge de 13 ans, les antécédents sont pauvres.

Elle a eu un enfant : grossesse normale si l'on excepte des vomissements au cours des derniers mois accouchement normal à terme d'une fille de 3 650 g bien portante.

Madame Le D. n'a pas subi de prise de sang ou d'injection intraveineuse depuis deux ans et demi. Par contre, la malade prend depuis quelques temps du Lyndiol dans un but contraceptif.

Au moment de l'hospitalisation, la malade présentait les éléments d'un syndrome cholostatique évoluant sur le mode apyrétique (37 ° 3)

- ictère généralisé cutanéomuqueux avec urines colorées et selles mastie
- prurit généralisé important
- bradycardie à 50 à la minute
- foie de cholostase, augmenté de volume, sensible sans que soit perçue une grosse vésicule et sans signe de Murphy.

Le laboratoire confirmait :

- l'hyperbilirubinémie à 90 mg/l faite quasi exclusivement de bilirubine conjuguée (88 mg/l)
- un cholestérol à 2,40 g/l
- une prothrombine à 100 %
- si les transaminases SGOT à 33 étaient normales, les SGPT à 74,5 se trouvaient modérément augmentées.
- une hypoalbuminémie discrète avec augmentation modérée des α_2 globulines
- détonaient dans ce tableau, les phosphatases alcalines à 6,5 U.B. moins élevées que ce qu'il était permis de supposer ; les phosphatases acides étaient à 8,9 unités.
- enfin, une amylasémie à 32 unités WOLGEMUTH n'indiquait rien de plus, de même que des floculations normales sauf le Hanger à deux croix.

Dès la découverte de la prise par la malade du Lyndiol, il lui fut conseillé de cesser l'absorption de ce produit. Du même coup apparut la métrorragie de privation hormonale. Néanmoins, l'ictère s'accrut. On pratiqua alors :

- une radio de l'hypochondre droit qui ne montra pas de calcul radio opaque.
- une laparoscopie le 22 février 1968 faite par le Pr J. Ristelhueber qui révéla : "A l'endoscopie, le foie est augmenté de volume, parfaitement lisse, le bord inférieur émoussé, il est foncé, verdâtre avec marbrures mais peut-être moins foncé que ne le laissait supposer la coloration cutanée.

La vésicule n'a pas pu être vue malgré une recherche attentive. Elle n'est sûrement pas augmentée de volume. Pas de réaction inflammatoire dans son voisinage.

Conclusion : aspect macroscopique de foie de cholostase".

- un tubage duodénal 2 jours plus tard qui ramène :

10 cc de bile A

pas de bile B après administration de 30 cc de sulfate de magnésie.

Devant la persistance de l'ictère qui, loin de s'amender, s'accentuait avec une bilinubinémie, le 26 février à 260 mg/l dont 250 pour la seule forme conjuguée sous corticothérapie, la malade fut confiée au chirurgien pour laparotomie exploratrice.

Le compte-rendu opératoire fut le suivant
(M. PAGES) :

"... la vésicule, légèrement augmentée de volume, est tendue mais ne contient pas de calculs. Introduction d'un catheter dans le cystique. L'examen radiologique de la voie biliaire principale montre un choledoque dilaté et un rétrécissement du bas choledoque sans image de calcul sus-jacent...

L'explorateur de Baques introduit dans le cystique montre que la région Oddienne est rétrécie, absolument infranchissable.

Sphinctérotomie Oddienne. Fermeture de la duodénotomie. Cholecystectomie. Fermeture de la paroi en laissant un drain transcystique".

L'opérateur avait pris soin de faire une biopsie qui fut confiée à l'anatomopathologiste.

Celui-ci (le Dr LE GLAND) répondit :

" Il a été prélevé 2 fragments biopsiques qui, après inclusion histologique, montrent :

- la muqueuse duodénale d'aspect sensiblement normal
- la terminaison du cholédoque dont le revêtement épithélial est par place, abrasé, laissant à nu un chorion inflammatoire. Les diverticules glandulaires sont, dans cette région terminale, relativement nombreux.

Il n'a pas été vue de processus tumoral de quelque sorte que ce soit ".

A partir de l'intervention, le syndrome rétentionnel régresse et l'ictère pâlit rapidement. Une coloration cutanée qui paraît anormale fait demander une sidérémie : elle revient à 180 μ pour 100 ml.

Quatre jours après l'intervention, tout est quasiment rentré dans l'ordre

- sels et pigments dans les urines : néant
- bilirubinémie directe : 8 mg/l
 indirecte : 2 mg/l
- cholestérol : 2;30 g
- pourcentage de rétention de la BSP
 au bout de 15 mn : 7 %
 au bout de 45^{mn} : 1 %

La malade quitte le service 6 jours après son intervention.

L'aspect histologique rapproche également 2 types d'ictères car ORLANDI et JEZEQUEL découvrent à l'examen du foie des ictères par contraceptifs oraux :

- des Thrombi biliaires dans les zones centrolobulaires
- des modifications des mitochondries dont la paroi est claire ou granuleuse
- une dilatation du reticulum endoplasmique
- une dilatation de quelques canalicules biliaires aux villosités peu nombreuses.

On sait de surcroît qu'il est toujours possible de provoquer une cholostase par administration de doses suffisamment importantes de stéroïdes alkylés en C_{17} : 100 mg/J de Norethandrolone ou 120 mg/j d'hydroxyméthyltestostérone ou 40 mg/j de Norethindrone ou 50 mg de Méthyl-testostérone pendant 16 à 18 jours dans l'expérimentation de ORLANDI et JEZEQUEL.

Les travaux de SHIBATA-MIZUTA et COMBES chez la rate gravide ont mis en valeur les faits suivants :

- l'activité de la glycuronyltransférase est augmentée de 170 % en fin de gestation puis chute dans le post partum.
- cependant, le transport maximum de bilirubine conjuguée

(ou T_m) de la cellule hépatique aux voies biliaires, exprimé par rapport à la masse hépatique ne subit pas de modification significative.

Enfin, ARIAS-JOHNSON-WOLFSON ont montré que le transport maximum de bilirubine d'un rat que l'on surcharge en bilirubine est le même que la bilirubine injectée libre ou conjuguée.

Il ne s'agit donc pas d'une défaillance des mécanismes de glycuconjugaison, mais bien de l'existence d'un T_m de la bilirubine conjuguée.

Ceci revient à dire qu'on peut toujours déborder les mécanismes d'excrétion des substances conjuguées. Signalons au passage que si l'explication de la compétition apparaît cohérente en cas de grossesse ou d'administration massive d'hormone, elle est plus discutable lorsque l'on administre de petites doses d'hormones comme dans le cas des contraceptifs oraux actuellement utilisés.

On sait cependant depuis les travaux de REZZONICO, KLEINER et WHEELER que les contraceptifs oraux perturbent l'excrétion de la BSP conjuguée.

CONCLUSION

Bien définie sur le plan clinique, l'hépatose gravidique reste mal expliquée sur le plan physio-pathologique.

Il ne semble s'agir ni d'un mécanisme hémolytique, ni d'un phénomène immun, ni d'une atteinte de la cellule hépatique.

Un certain nombre de points doivent être soulignés :

- l'hépatose gravidique survient sur un terrain prédisposé et plus spécialement dans certaines ethnies.
- les exemples familiaux, dans une même génération et d'une génération à l'autre, font penser à une origine génétique.

- la maladie , apparaît en fin de grossesse, quand la production des hormones stéroïdiennes est maximum.
- elle disparaît dans le post-partum quand la synthèse stéroïdienne s'effondre.
- le métabolisme des hormones stéroïdiennes dans le foie passe, comme celui de la bilirubine, par trois stades : captation - conjugaison - excrétion des dérivés conjugués
- l'activité de la glycuronyl-transférase augmente au cours de la grossesse de façon considérable et ne peut constituer un facteur limitant.
- l'excrétion des dérivés conjugués est un mécanisme actif car il existe un Transport maximum ou T_m et donc phénomène de compétition.

On sait par exemple que le T_m de la bilirubine est fixe, exprimé par rapport à l'unité de masse du foie.

- il est toujours possible de perturber l'excrétion de la bilirubine conjuguée d'un sujet sain en lui administrant des doses importantes d'hormones stéroïdiennes pendant suffisamment longtemps.

De ces constatations, nous déduisons l'hypo-

thèse suivante :

l'hépatose gravidique pourrait être due à l'existence d'un Tm de la bilirubine conjuguée, congénitalement bas.

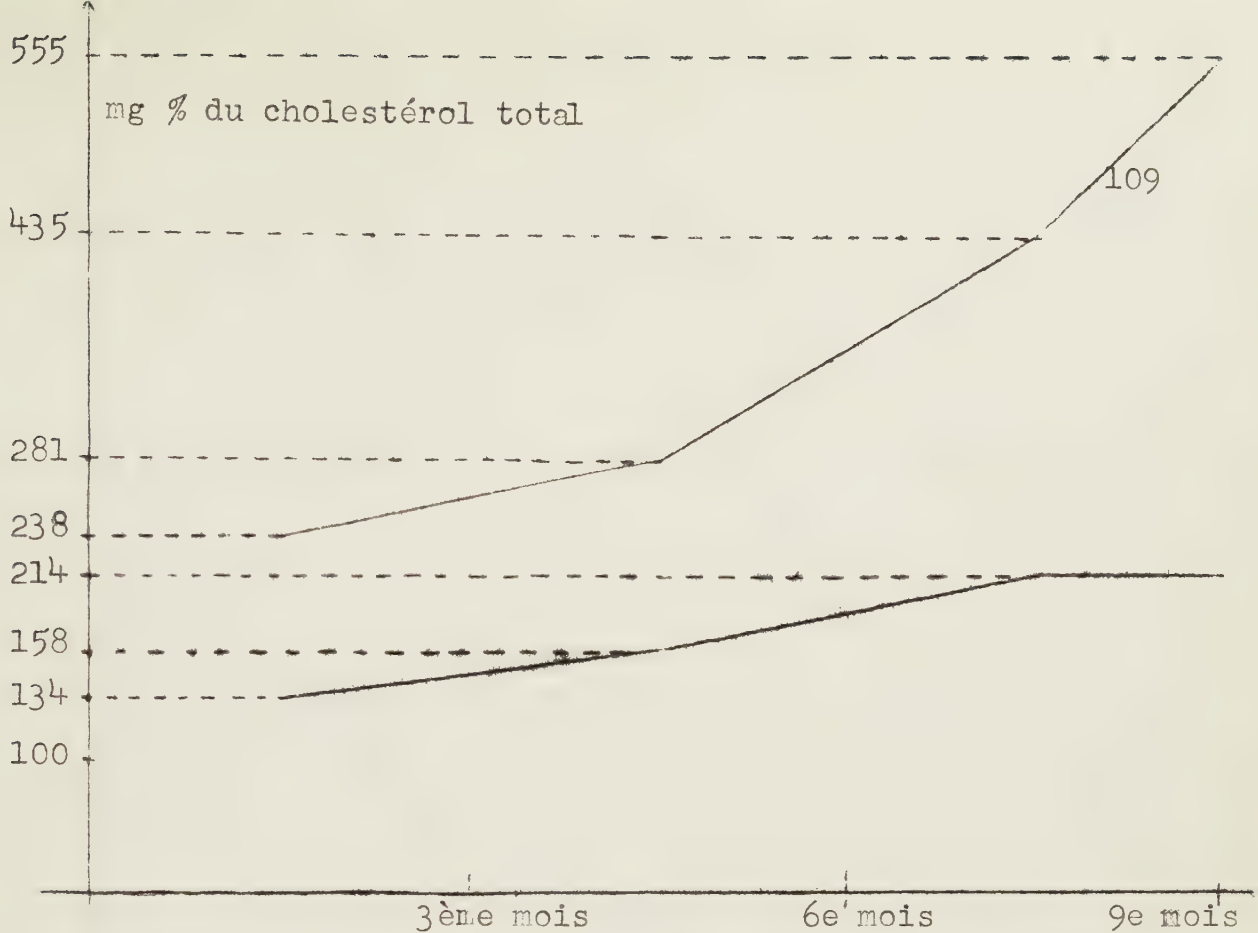
Cette anomalie serait génétique, transmissible, plus fréquente dans certaines ethnies.

Les mécanismes d'excrétion, suffisants dans les conditions basales, seraient débordés lorsqu'un travail supplémentaire leur est demandé : c'est le cas lors de la grossesse.

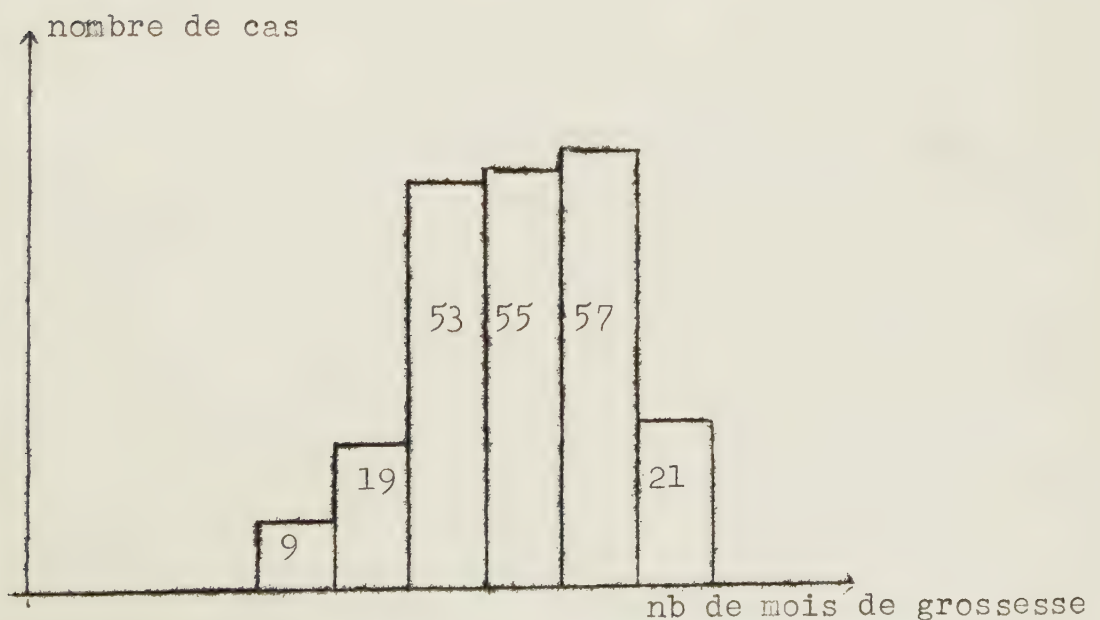
L'excès relatif de substances à excréter par le même mécanisme congénitalement déficient provoquerait compétition entre ces substances ; la bilirubine conjuguée, alors mal éliminée, on verrait une stase biliaire par réduction du flux (stase d'ailleurs favorisée par l'atonie des voies biliaires) et une hyperbilirubinémie conjuguée.

ANNEXES

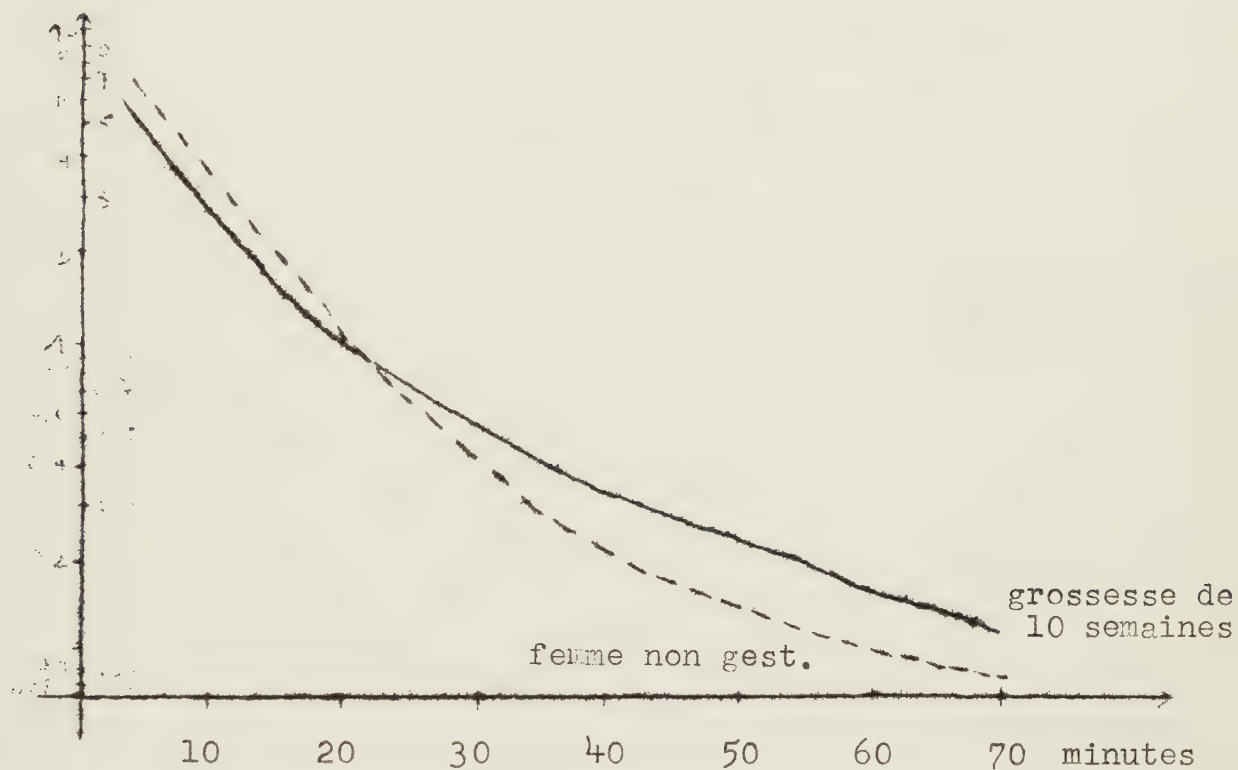
-



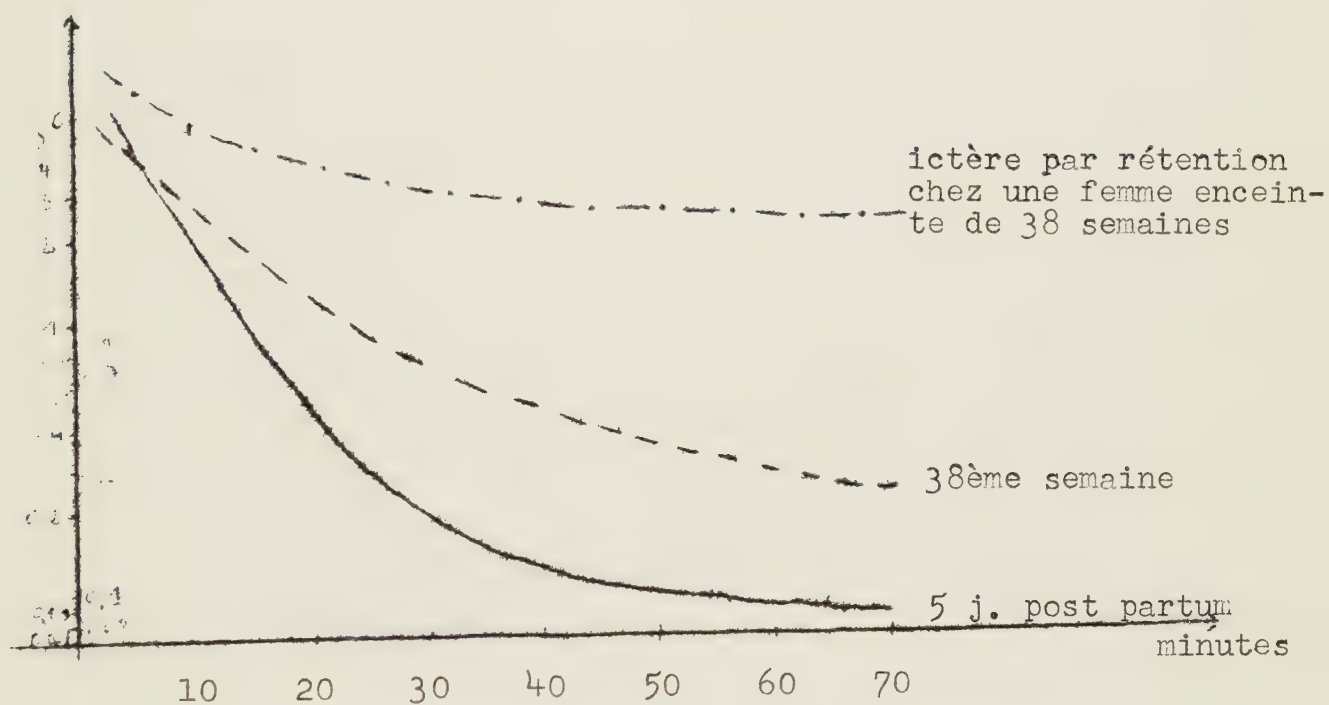
N° 1 - Valeurs du cholestérol total (zone comprise entre les 2 courbes) trouvées par Howrd J. Wetstone et coll.



N° 2 - Nombre de femmes dont la cholestérolémie totale est supérieure à 250 mg % en fonction de l'âge de la grossesse
(Mac Nair et Jaynes)



N° 3 - Courbe de rétention de la BSP
chez une femme non gestante et en cas de grossesse de
10 semaines



N° 4 - Comparaison entre les courbes de rétention de la BSP

- à la 38ème semaine de la grossesse
- au 5ème jour après l'accouchement de la même parturiente
- au cours d'un ictère par obstruction de la voie biliaire principale

Age de la gros.	nombre de cas	Flocculation max. à la 4-8e H				
		0	+	++	+++	++++
1er trim.	10	7	1	1	1	0
2ème trim.	10	8	0	1	1	0
3ème trim.	11	9	1	1	0	0
Travail	26	17	5	4	0	0

N° 5 - Test de Hanger chez la femme enceinte

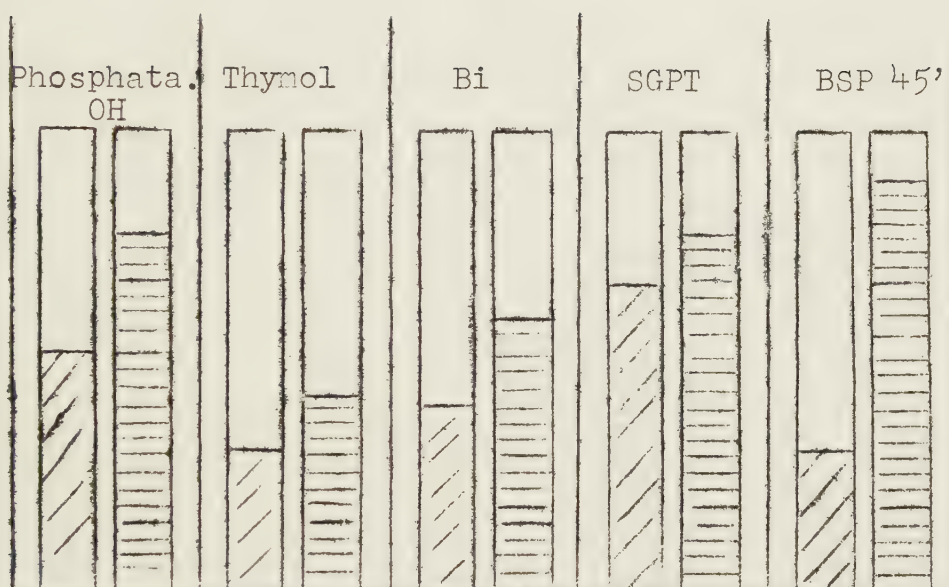
(d'après WETSONE et coll. Am. J. Obs. Gyn. sept. 1958)

	nombre de cas	valeur moyenne
Femmes non enceintes	34	0,84
1er trimestre de la grossesse	13	0,80
2ème trimestre	44	0,72
3ème trimestre	49	0,66

N° 6 : Modifications de l'activité cholinés-
térasiqne en fonction de l'état de gravidité
et de l'âge de la grossesse (Pritchard, mé-
thode potentiométrique.

âge de la gros.	nb de cas	val.moyen.	val. extr.	nb cas > 5 U.B.
1er trim.	10	2,2	1,5 - 3,5	0
2e trim.	10	2,7	1,4 - 3,5	0
3e trim.	11	6,5	2,1 - 13,4	8
Travail	42	6,9	2,7 - 15,0	31

N° 7 - Phosphatases alcalines dans le sang
maternel au cours d'une grossesse normale, expri-
mées en unités Bodansky

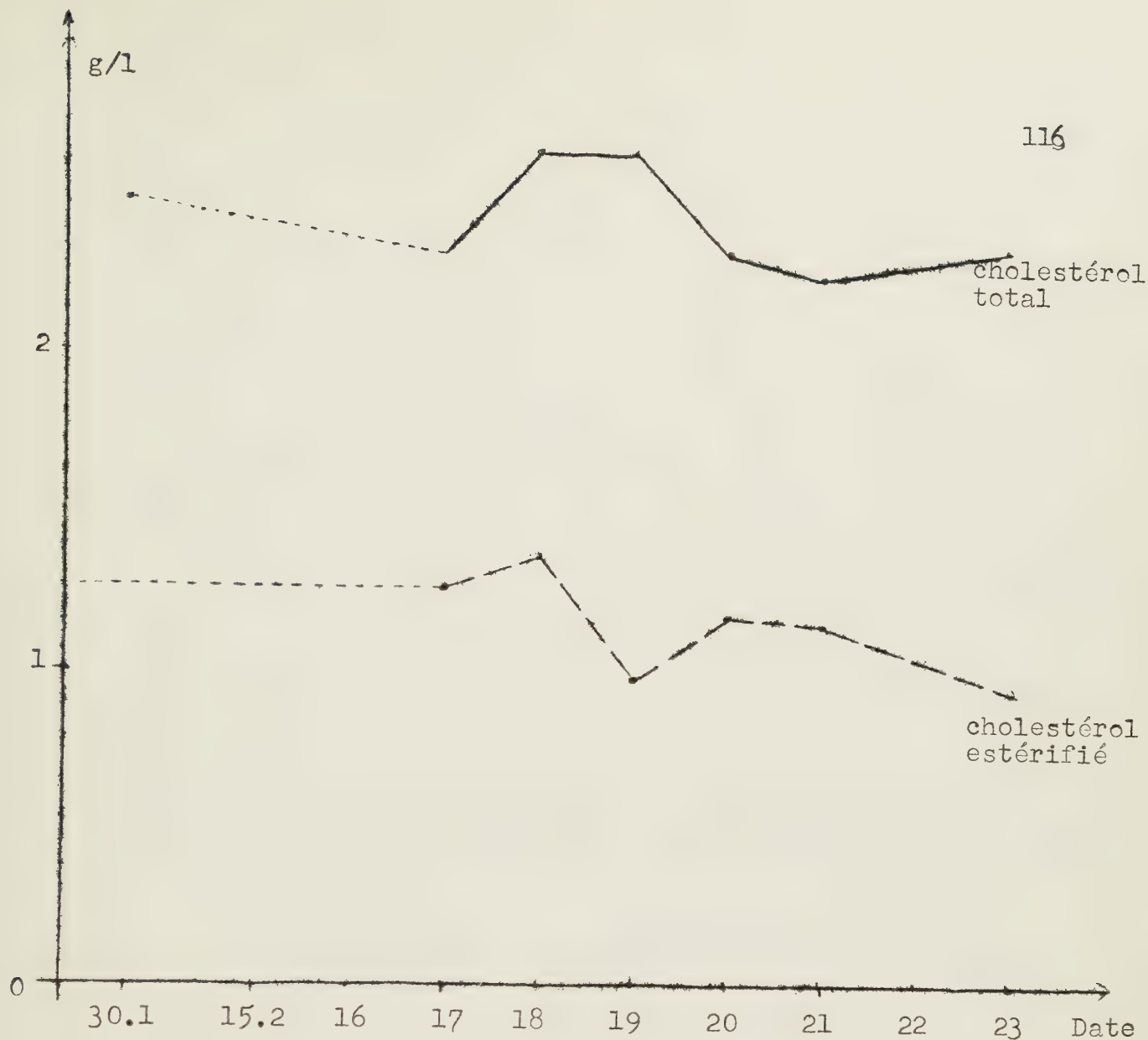


N° 8 Valeur moyenne de 5 tests hépatiques

La colonne totale représente la normale

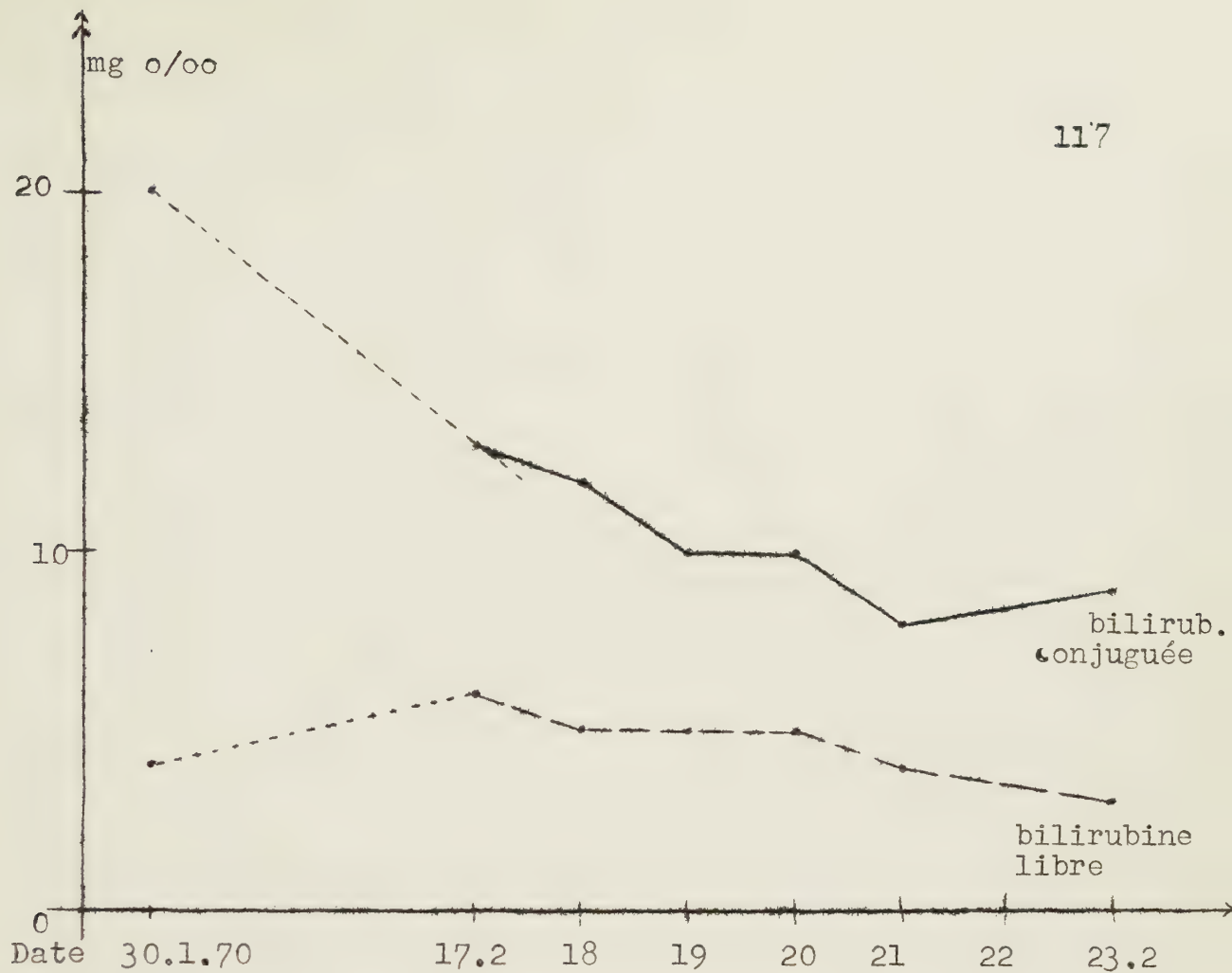
La fraction hachurée en oblique, les valeurs chez la
femme non enceinte

La fraction hachurée horizontale, les valeurs chez la
femme enceinte
(Selon Tyndall et Beazley)

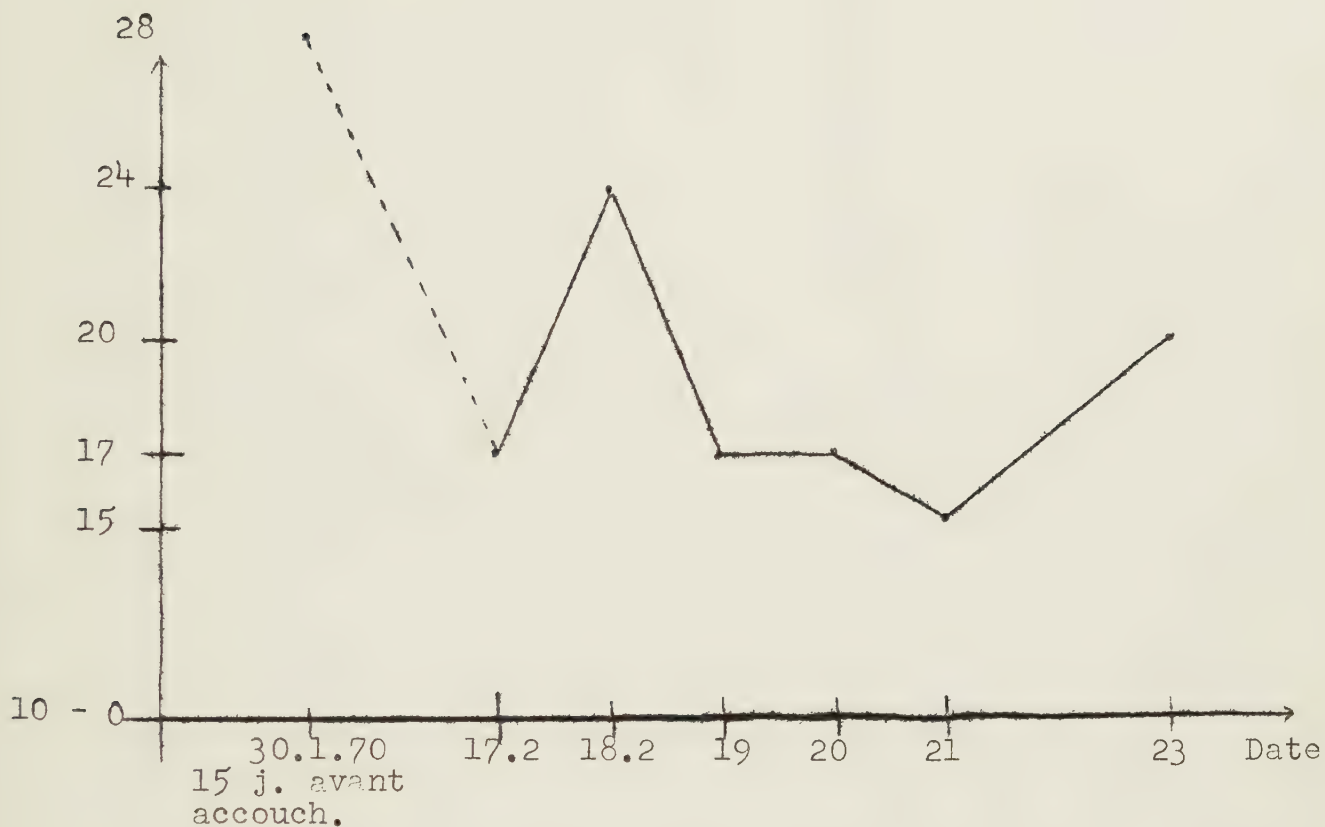


N° 9 - Cholestérolémie

Date	Cholest. tot.	Cholest. est.	Rapport
30.1.70	2,49		
17.2.70	2,31	1,29	56 %
18.2.70	2,64	1,38	52 %
19.2.70	2,64	0,99	38 %
20.2.70	2,31	1,17	50 %
21.2.70	2,25	1,14	50 %
23.2.70	2,34	0,93	40 %

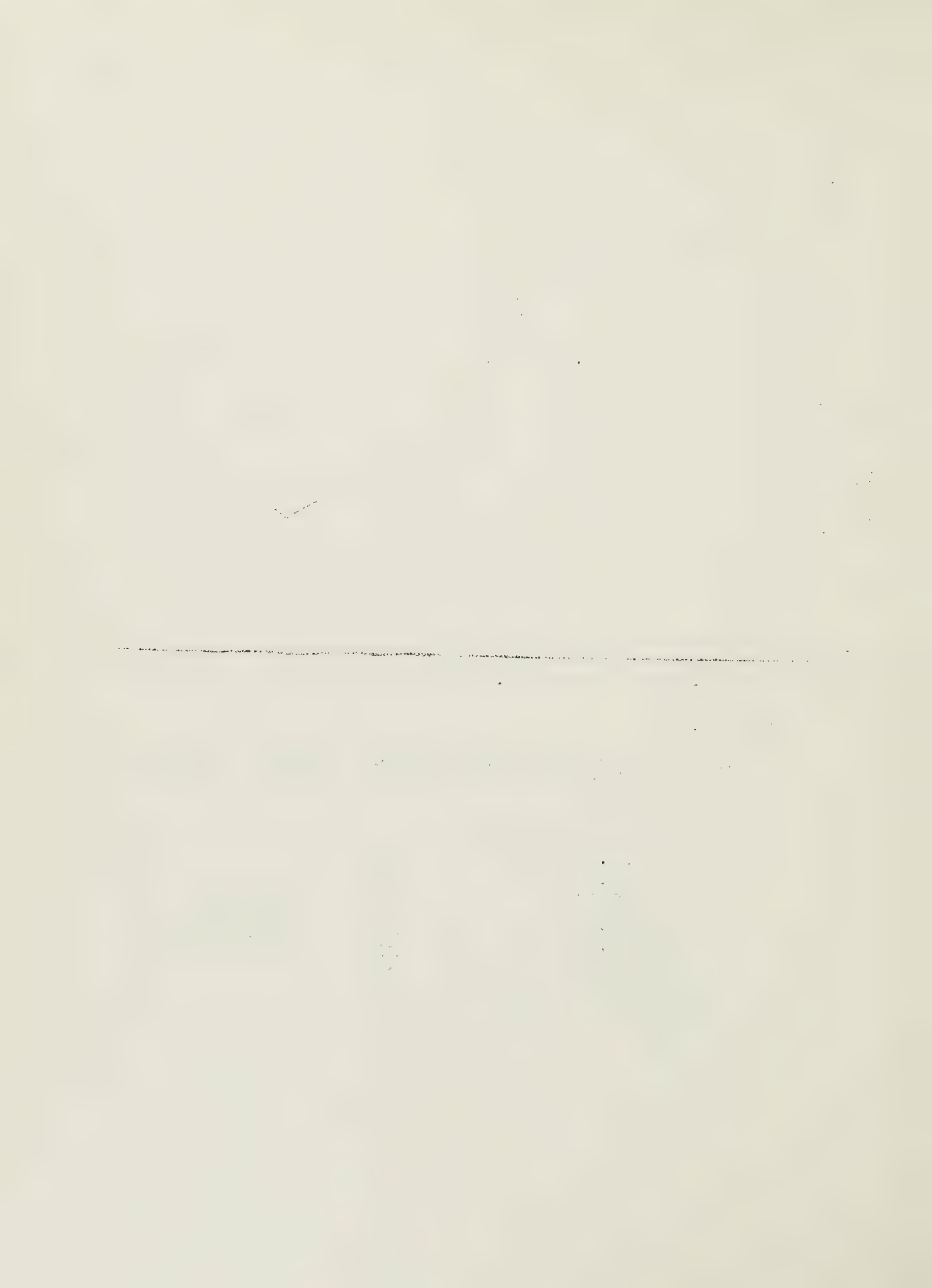
N° 10 - Bilirubinémie

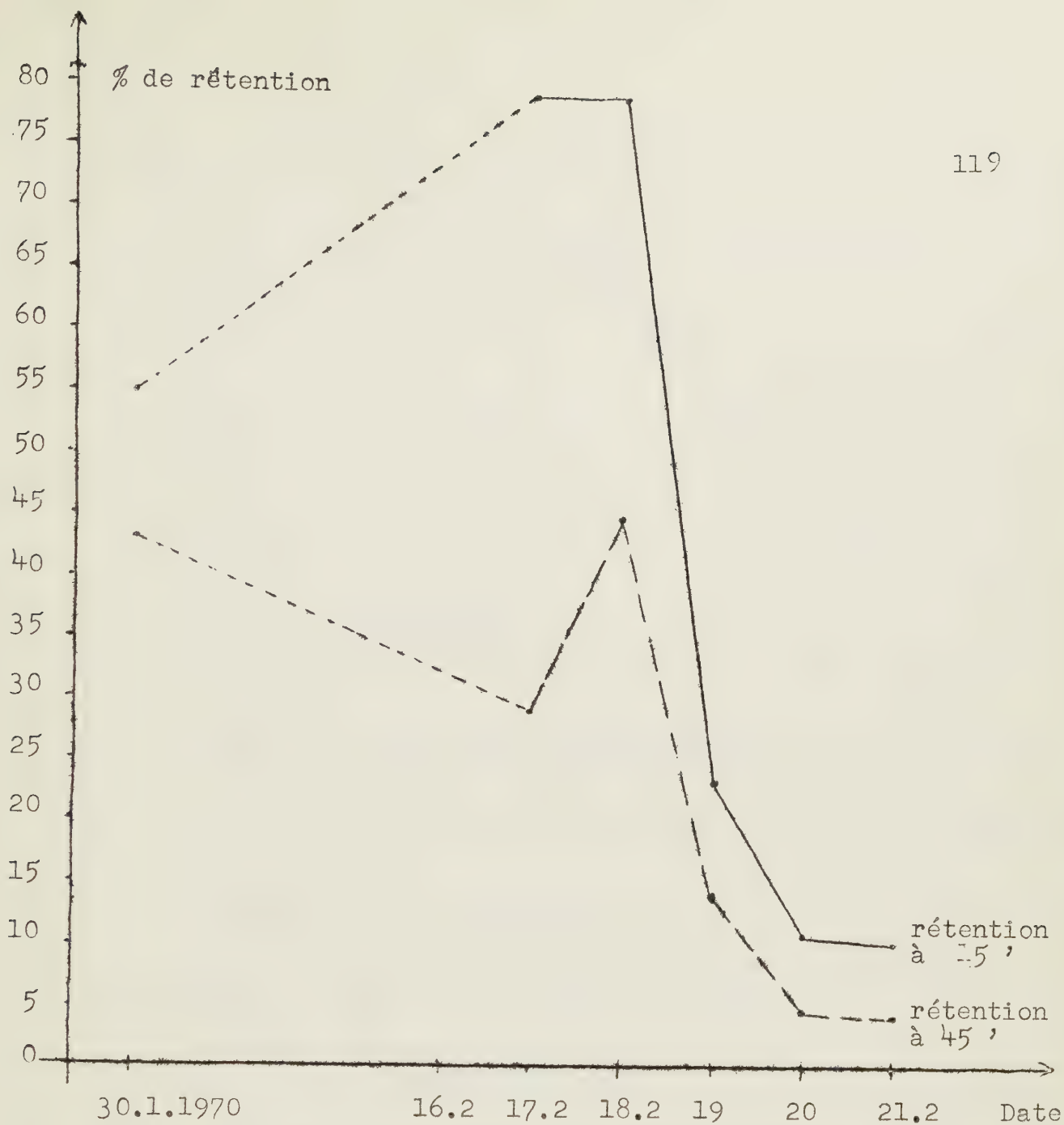
Date	Bil. conj. ou directe	Bil. libre ou indir.	Totale
30.1.70	20	4	24
17.2.70	13	6	19
18.2.70	12	5	17
19.2.70	10	5	15
20.2.70	10	5	15
21.2.70	8	4	12
22.2.70	9	3	12



N°11 - Phosphatasémie alcaline en unités Bodanski

30.1.70	28	Normale de 0,5 à 5 unités Bodanski
17.2.70	17	
18.2.70	24	
19.2.70	17	
20.2.70	17	
21.2.70	15,2	
23.2.70	20	





N° 12 - Courbe de rétention de BSP

Date	15'	45'
30.1.70	55 %	43 %
17.2.70	79 %	29 %
18.2.70	79 %	45 %
19.2.70	23 %	14 %
20.2.70	10,7 %	4,8 %
21.2.70	10 %	4 %

BIBLIOGRAPHIE

La Revue du Praticien

- Ictère et grossesse - J.M. Chenier - XV - 1965 - 21 octobre - n° 27
- Les ictères au cours de la grossesse - J. Bret et J. Seneze - Tome VIII - 1958 - 21 mars n° 9
- Ictères de la grossesse - Tome XVIII - 1967 - 11 décembre p. 4637
- Ictères graves de la grossesse - Tome XVII - 1967 - 11 janvier - n° 2 - page 260
- Ictères de la grossesse - Tome XVIII - n° 22 - 1er sept. 1968 - p. 3212
- Ictères cholestatiques médicamenteux - Tome XVIII - n° 31 bis - 7 décembre 1968 p 262
- Hépatite infectieuse au cours de la grossesse - Tome XVIII n° 23 - 1er septembre 1968 p. 3215
- Atrophie graisseuse du foie au cours de la grossesse - Tome XV n° 34 - 25 décembre 1965 - page 635
- Ictère de la grossesse, p. 1534
- Ictère de la grossesse n° 31 bis p. 257
- Hépatite virale XVIII - 17
- Hépatites cholestatiques médicamenteuses - J. Caroli P. Oplon - XVIII, 15, 2279-2289

- Liver Function in Pregnancy, Wetstone, La Motta et coll.
Am. J. Obs. Gyn. Sept. 1958
- Alterations in Liver fonctions during normal pregnancy
- Mac Nair, Jaynes - Am. J. Obs. Gyn. sept. 60
- Hepatic Glycuronyl transferage activity and Bilirubin
Tm in pregnancy in the rat. - Hisao Shibata, Minoru
Mizuta, Burton Combes - Am. J. of Physiology - oct. 1966
- An assessment of changes in liver function during normal
pregnancy, using a modified BSP test - Tindall et Beazley
(JOURnal of Obs. and Gyn. of the British Commonwealth
oct 1965).
- Semaine des Hopitaux 44 n° 17 mars 1968 - 811-812
Les ictères de la grossesse : B. Hillemand
- Gazette med. de France 75 n° 4 - 681-688 , fev 1968
A propos des ictères de la grossesse - Schaeffet et Godeau
- Hépatites infectieuses au cours de la grossesse
V. Dobrovici (Tasi-Roumanie)
- Ictères graves au cours de la Grossesse - L. Bertrand
H. Michel (Montpellier)
- Revue médico-chirurgicale des maladies du foie, rate et
pancréas. 43e année - sept. 68 n° 4 p. 183.197 J. Caroli
et B. Chevrel - Les ictères contraceptifs oraux.
- R. Worms, Et. Martin, P. Bernard, Y. Lenoel : La
stéatose spongiocytaire aiguë du foie.
- Cook G.C., Sherlock Sheila : Jaundice and its relation
to therapeutic agents. The Launch, vol I - n° 7378 . P 175
- La Médecine infantile - 64/2 février 1957 - 13-19 Les
hépatites du nouveau-né - D. Alagille)
- Gyn. Obs. 60.5.1961 - 652- 684 - Les ictères de la gros-
sesse - Boquien Y., Guillou J. - Lerat M., Lenne C;
- Revue internationale d'Hépatologie - VII - 7 - 1957
557-558 - Les ictères au cours de la grossesse - Bret J.
et Seneze J.

- Entretien de Bichat - 1954 - Expansion scientifique Française -283-286 - Les ictères de la grossesse - Caroli J. et Puyo G.
- Revue internationale d'Hépatologie - IX.4.1959 - Ictère et grossesse Cattan R. et Cattan A.
- Revue internationale d'Hépatologie X 1^{er} 1960,11-84 Ictères par hépatite infectieuse du nourrisson et du nouveau-né - 18ème congrès des pédiâtres de langue française.
- Revue internationale d'Hépatologie VII-7- 1957
- The Lancet - July 13 1963 57-9
- Actualités hépato-gastroentérologiques de l'Hotel Dieu 1 vol. Masson Ed. Paris 1962
- Bulletin Fed. Soc. Gyn. Obst. 16, 2, avril-mai 1964
- Presse médicale 71-55 25 décembre 1963, 2697-2700
- Acta Obst. Gyn. Scand. XLIII, sup. 5 1964
- Algérie Médicale 65,3, mars 1961, 235(244
- R.M.F. Fev 1959 75-83
- The Lancet, July 13.60
- Revue Française de Gynéco-Obstétrique 58,4, Avril 63
- Médecine praticienne 186, Juin 1959 13-14
- Arch. Int. Medic. 1963 - 111 - 592 - 606
- Mémoire de Certificat des Maladies de l'Appareil Digestif Chevrel - 1967
- Am. J. Obst. GYn. 81-3- March 1961 - Sheehan
- Hépatite cholostatique des oestro-progestatifs de synthèse - Lyon - 21 décembre 1969 Thèse de P. Lernould
- Hépatites médicales - Gazette Médicale de France 15 sept 1969 n° 22 - Berthelot et Sicot
- Ictères de la Norethandrolone - Le Guil thèse Paris 1961

- Ictère cholostatique par contraceptif oral. Med. J. Austr. 19/8/67
- Hépatite cholostatique bénigne et progestatifs. B. M. Soc. Med. Hop. Paris 28 janv. 1966
- Ictère à la norethistérone chez deux soeurs - Somayaji, Paton, Price, Harris, Flewet - Brit. J.Med. 4 mai 1968
- Pathogénie de la cholostase des Alkyles - Revue int. Hép. 1966 n° 2
- Revue Med Chir. Mal Foie - Sept 68 -
- Acta GastroEnt. Bel. Dec 1966 - Ictère mixte par administration simultanée d'oestrogène et de progestatifs (Froehlich et Standaert).
- Minerva Med. 13.1.1969 - 60 n° 3-4
- Revue Lyon. Med. 15.3.69
- Arch. Franç. Mal. APP. Dig. Juillet-août 1969 58 n° 7-8
- Brit. Med. J. 10 oct 1964 n° 5 414
Liver function of the long term progestational treatment with and without oestrogens (G. LintHorst).

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de
Paris :
Signé : R. MALLET

Vu le Doyen Honoraire
Administrateur Provisoire
de la Faculté de Médecine
Signé : G. BROUET

Vu le Président de
Thèse, Signé :
C. DEBRAY, Professeur

